Studien zur Physiologie und klinischen Bedeutung des Serumkallikreins

Rudolf Lohmann

1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545804_0079

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. R. Zenker

UND DEM WISSENSCHAFTLICH-CHEMISCHEN LABORATORIUM
DER CHIRURGISCHEN KLINIK
Leiter: Prof. Dr. Dr. E. Werle

Studien zur Physiologie und klinischen Bedeutung des Serumkallikreins

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rudolf Lohmann
aus Stettin

München 1962

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Professor Dr. Dr. E. WERLE gemeinsam mit Professor Dr. R. ZENKER
Dekan:	Professor Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 9.1.1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MEINER LIEBEN MUTTER GEWIDMET

DISPOSITION

Seite

A. EINLEITUNG 7

B. THEORETISCHER TEIL 8

I. DAS KALLIKREIN 8
a. Pharmakologie des Kallikreins 8
b. Chemie des Kallikreins 9
c. Kallikrein im Organismus 9
d. Das Blut-Kallikrein - K T S 11

II. DEFINITION 12

C. EIGENE VERSUCHE 13

I. METHODIK DER FREILEGUNG UND QUANTITATIVEN BESTIMMUNG DES KALLIKREINS 13

II. KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN 14
a. Das KTS des Menschen 15
1. Das KTS des normalen Serums 15
2. Das KTS des pathologischen Serums 16
b. Das KTS von Patienten nach Operationen ausserhalb der Bauchhöhle 16
c. Besprechung der Ergebnisse 20

III. EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN AN HUNDEN 23
a. Das KTS des Hundes 24
1. Das KTS des normalen Serums 24
2. Das KTS des pathologischen Serums 25
b. Milzexstirpation 26
1. Versuchsanordnung 26
2. Das Verhalten des KTS 27
3. Das Kallikrein im Milzhomogenat 27
4. Besprechung der Ergebnisse 28
c. Pankreatektomie 30
1. Versuchsanordnung 31
2. Das Verhalten des KTS 34
3. Das Kallikrein im Pankreassaft 35
4. Das Kallikrein im Pankreashomogenat 36
5. Besprechung der Ergebnisse 37

Seite

d. Kanalisierung des Ductus thoracicus 38
1. Versuchsanordnung 39
2. Das Kallikrein der Lymphe 39
3. Besprechung der Ergebnisse 42
e. Perorale Verabreichung von Pankreon 44
1. Versuchsanordnung 44
2. Das Verhalten des KTS 45
3. Besprechung der Ergebnisse 47

IV. GESAMTDISKUSSION 49

D. ZUSAMMENFASSUNG 52

E. BILDANHANG 54

LITERATURVERZEICHNIS 63

EINLEITUNG

Bei der Untersuchung der Auswirkung von Krankheiten und Traumen verschiedener Art auf den Organismus fielen zahlreichen Autoren immer wieder Veränderungen der Beschaffenheit des Blutes auf. Zu vielen physiologischen kreislaufaktiven Substanzen, Fermenten, unspezifischen Entzündungsprodukten und anderen Stoffen, denen in diesem Zusammenhang eine Bedeutung beigemessen wurde, trat eine Substanz, die den Namen Kallikrein erhielt, nach einer griechischen Bezeichnung für die Bauchspeicheldrüse, in der man diese Substanz in beträchtlichen Mengen fand.

Das Kallikrein wurde 1925 von E.K.FREY entdeckt (1), als er ein Absinken des mittleren arteriellen Blutdruckes beobachtete, wenn er narkotisierten Hunden wenige Kubikzentimeter Harn intravenös injizierte. Kurze Zeit nach der Injektion kehrte der Blutdruck auf seinen ursprünglichen Normalwert zurück. Diese pharmakologische Beobachtung liess sich beliebig oft wiederholen, blieb jedoch aus, wenn der Harn vor der Injektion gekocht oder durch Tierkohle filtriert worden war.

Nach und nach gelang es dann FREY, KRAUT, WERLE und Mitarbeitern, durch wiederholte Fällung und Adsorption das Kallikrein hinreichend von organischer Substanz zu befreien und seine Chemie und Pharmakologie näher zu untersuchen. Im Laufe der Untersuchungen fand man Kallikrein ausser im Urin auch noch im Blut und in verschiedenen Organen von Säugetieren.

Durch Untersuchung des Blutkallikreins von Patienten nach chirurgischen Eingriffen und durch verschiedene Experimente an Hunden soll mit dieser Arbeit dazu beigetragen werden, die Bedeutung dieses physiologisch noch nicht klar zu definierenden Stoffes für den gesunden und für den geschädigten Organismus zu erkennen.

DAS KALLIKREIN

Pharmakologie des Kallikreins

Kallikrein bewirkt bei intravenöser Injektion eine Abnahme des peripheren Widerstandes durch mässige Erweiterung des peripheren Strombettes (2), wobei nur die Arteriolen und Kapillaren sich erweitern, die Arterien im allgemeinen unbeeinflusst bleiben. Dies hat für den Gesamtkreislauf eine Herabsetzung des mittleren arteriellen Blutdruckes zur Folge. Dabei hängt die Stärke des Blutdruckabfalles von der injizierten Kallikreinmenge ab, und zwar derart, dass in gewissen Grenzen die doppelte Menge Kallikrein den Blutdruck auch um das Doppelte senkt. Entsprechend der gespritzten Kallikreinmenge kehrt der Blutdruck nach 2 bis 10 Minuten auf seinen Ausgangswert zurück. Somit ist also das Kallikrein in die Gruppe der blutdrucksenkenden kreislaufaktiven Stoffe einzureihen.

Bei der Erweiterung der Gefässe werden besonders bevorzugt die Gefässe der Haut und Muskulatur (3, 4, 5, 6, 7, 8), des Gehirns und Kopfes (3, 8, 9, 10, 11) - begleitet von Liquordruckerhöhung (4, 12) - und die Coronargefässe (2, 6, 8, 13, 14). Die meist beobachtete Erhöhung des Schlagvolumens und der Frequenz des Herzens haben neben der vermehrten Coronardurchblutung auch extrakardiale Ursachen.

Die Steigerung der Herzarbeit erklärt auch die Volumenzunahme der Lunge nach Kallikreingaben und macht einen aktiven Einfluss des Kallikreins auf die Lungengefässe unwahrscheinlich. Die Atmung selbst wird vertieft und leicht beschleunigt (3, 4).

Eine Steigerung des Grundumsatzes wurde in Experimenten an nicht narkotisierten Hunden festgestellt, die nicht nur auf eine vermehrte O_2-Aufladung des Gewebes, sondern indirekt auf eine Steigerung der Verbrennungsprozesse zurückzuführen ist (15, 16, 17).

In den Darm- und Mesenterialgefässen, den Leber- und Nierengefässen nimmt die Durchblutung mit dem Absinken des mittleren Blutdruckes passiv ab, das Milzdepot wird entleert (3, 6, 10).

Am Darm in situ beobachtet man nach intravenösen Gaben von Kallikrein bei bestimmten Tieren verstärkte Peristaltik (3, 18), am isolierten Darm heftige und lang anhaltende Kontraktionen (3, 10, 19, 20). Vermutlich aber kommt diese Wirkung des Kallikreins über seine Fähigkeit zustande, aus Serum auf fermentativem Wege ein thermostabiles Polypeptid freizulegen, welches vor allem darm- und uteruskontrahierend wirkt. Es handelt sich um das von E. WERLE gefundene und beschriebene Kallidin (20, 21, 22, 23). Wird Serum mit Kallikrein versetzt, so ist das Kallidin schon nach 2 bis 4 Minuten aus einem α_2-Globulin freigelegt. Nach 8 bis 10 Minuten ist es nicht mehr nachzuweisen, da es durch ein Ferment des Serums

schnell und irreversibel abgebaut wird. Kallidin bringt auch einen isolierten Meerschweinchendarm zur Kontraktion, auf den Kallikrein ohne Wirkung bleibt.

Auf den Uterus wirkt Kallikrein kontrahierend. Dass diese Uteruskontraktionen nicht direkt, sondern indirekt auf dem Wege der Bildung von Kallidin durch Kallikrein verursacht werden, konnten WERLE und EFFKEMANN nachweisen (25).

Vielleicht wirkt das Kallikrein auch auf die Blutgefässe über das Kallidin, das neben seiner darm- und uteruskontrahierenden Wirkung auch gefässerweiternd wirkt, allerdings viel kürzer andauernd als das Kallikrein (21, 25, 26).

Chemie des Kallikreins

Das Ziel der Reinigung des Kallikreins, die Isolierung des reinen Wirkstoffes, ist noch nicht erreicht. Es ist daher auch noch nicht möglich anzugeben, zu welcher Klasse chemischer Verbindungen das Kallikrein gehört. Seinem chemischen Verhalten nach ist Kallikrein hochmolekular, thermolabil und gegen pH-Verschiebungen und ultraviolettes Licht sehr empfindlich (27). Es handelt sich um eine amphotere Substanz mit dem isoelektrischen Punkt bei pH 4, 2. Ihr Beständigkeitsoptimum aber liegt bei neutraler Reaktion. Kallikrein ist nur in Wasser, verdünntem Alkohol oder Aceton und in Flüssigkeiten mit hoher Dielektrizitätskonstante löslich. Durch Aceton und Alkohol wird es, wenn die Konzentration dieser Lösungsmittel 50 % übersteigt, aus seinen Lösungen gefällt. Durch fortschreitende Reinigung wird Kallikrein immer unbeständiger.

Sein bisher bekanntes chemisches Verhalten spricht dafür, dass Kallikrein den Proteinen nahesteht.

Durch seine Unbeständigkeit unterscheidet sich Kallikrein von den meisten Hormonen und gleicht den Fermenten. Neben der erwähnten Fähigkeit, auf proteolytischem Wege aus Serum Kallidin freizulegen, konnte in jüngster Zeit eine weitere fermentative Wirkung des Kallikreins gefunden werden.

Kallikrein spaltet, wie spektro-photometrisch und papierchromatographisch bestimmt wurde, durch Esterasewirkung Benzolyl-L-argininäthylester (28).

Kallikrein im Organismus

Man kann Kallikrein aus Harn, Pankreas, Submaxillaris und Blut gewinnen. Diese einzelnen Kallikreine sind in vitro nicht identisch, sondern durch ihr Verhalten bei der Einwirkung von verdünnten Säuren, erhöhter Temperatur, proteolytischen Enzymen oder den Kallikreininaktivatoren gegeneinander abgrenzbar (29). Daher unterscheidet man sie nach ihrer Herkunft als Harn-Kallikrein, Pankreas-Kallikrein, Submaxillaris-Kallikrein und Blut-Kallikrein.

Das Harn-Kallikrein wurde, wie erwähnt, von E. K. FREY als erstes entdeckt (1). Es findet sich im Urin des Menschen und aller Säugetiere. Auf der Suche nach der Bildungsstätte dieses kreislaufaktiven Stoffes stiess man zunächst auf das Pankreas (30, 31), in dessen Extrakt und Sekret man beträchtliche Mengen Kallikrein findet. Dieses Pankreas-Kallikrein findet sich jedoch nur zu geringen Teilen in aktiver Form, die weitaus grössere Menge Kallikrein ist als Kallikreinogen an einen Eiweisskörper, den sogenannten Inaktivator, reversibel gebunden (32). Neuere Untersuchungen von M. M. FORELL weisen darauf hin, dass das Kallikrein des Pankreas ausschliesslich in den exkretorischen Anteilen der Drüse und nicht in den Langerhans'schen Inseln gebildet wird (33, 34). Bei Eintritt in das Duodenum wird das Kallikreinogen des Pankreas durch Berührung mit Trypsin aktiviert (32, 35). Dadurch kann auch die starke, blutdrucksenkende Wirkung des Pankreassaftes erklärt werden, die er durch Vermischen mit Darmsaft erhält (36). Wie man bisher annahm, gelangt das Kallikrein des Pankreas auf dem Wege der inneren Sekretion direkt und auf dem Wege der äusseren Sekretion indirekt durch Resorption aus dem Darm in die Blutbahn (18, 30, 35, 37, 38). Auf Grund neuester Beobachtungen vertreten WERLE und FORELL aber die Ansicht, dass das Pankreas nicht der eigentliche Ursprung des Serumkallikreins sein kann (33, 34, 39). Das in der Blutbahn vorhandene Blut- oder Serum-Kallikrein ist an den Serum-Inaktivator gebunden (3, 40). Es ist anzunehmen, dass das Serum-Kallikrein durch die Nieren ausgeschieden wird und als Harn-Kallikrein in den Urin übertritt. Ausser im Urin wird noch im Kot Kallikrein ausgeschieden (18).

Bei Untersuchungen über die Bedeutung des Pankreas als Bildungsstätte des Kallikreins fand man nach totaler Pankreasentfernung am Hunde zwar ein Absinken der Kallikreinausscheidung im Urin, jedoch kein völliges Verschwinden (30). E. WERLE konnte zeigen, dass ausser im Pankreas noch in den Speicheldrüsen und im Mundspeichel beträchtliche Mengen Kallikrein in aktiver Form vorhanden sind und zwar vorwiegend in der Glandula submaxillaris - Submaxillaris-Kallikrein - (41, 42, 43). Er verweist aber darauf, dass selbst nach Exstirpation des Pankreas und aller Speicheldrüsen die Kallikreinausscheidung im Harn nicht vollkommen verschwindet, so dass also an eine weitere Produktionsstätte zu denken ist (27).

Neuerdings konnten E. WERLE und Mitarbeiter aus Extrakten von Darm und Gehirn durch Zusatz von Trypsin weitere Kallikreine freisetzen (39).

Vom Kallikrein aus Organen von Säugetieren zu unterscheiden ist "Ornitho-Kallikrein" aus Organen von Vögeln (44). Ornitho-Kallikrein ist ohne Wirkung beim Säugetier, wie auch umgekehrt Kallikrein aus Säugetierorganen beim Vogel ohne Wirkung bleibt; beide werden jedoch durch die gleichen Inaktivatoren gehemmt.

Das Blutkallikrein - KTS

Die Wirkung des Kallikreins im Blutserum auf den Kreislauf wird durch eine Substanz, den Serum-Inaktivator, aufgehoben (3, 40, 45). Das an den Inaktivator gebundene Kallikrein nennt man Serum-Kallikreinogen. Die Inaktivierung ist keine Zerstörung des Kallikreins, sondern ein Vorgang, der rückgängig gemacht werden kann.

Bei allen Warmblutern finden sich im Blutserum zwei voneinander leicht verschiedene Inaktivatoren (29, 46). Andere Inaktivatoren findet man in einigen Organen von Wiederkäuern, so in Lymphknoten, Ohrspeicheldrüsen und Milzen von Rindern (47, 48).

Der Inaktivator ist nur im Plasma und nicht in den Formelementen des Blutes vorhanden. Über die Herkunft des Serum-Inaktivators ist noch nichts bekannt, da kein Organ grössere Mengen enthält, als dem Blutgehalt entspricht.

Nach seinem chemischen Verhalten gehört der Serum-Inaktivator zur Gruppe der Eiweisskörper (45). Der bei pH 7, 5 optimal wirksame Inaktivator ist thermolabil; bei menschlichen Seren wird er innerhalb 45 Minuten bei 58° zerstört, bei tierischen Seren ist längeres Erwärmen notwendig.

Der Inaktivierungsvorgang ist eine Zeitreaktion, deren Geschwindigkeit von der Temperatur abhängt (45). Von besonderer Bedeutung ist, dass die Inaktivierungsreaktion von der Wasserstoffionenkonzentration abhängig ist. In den Seren von Mensch, Hund, Rind und Schwein liegt das Maximum bei pH 7, 5 bis 8, 5. Von da ab nimmt sie sowohl nach der alkalischen wie nach der sauren Seite hin ab, bei pH 4, 0 und 10, 5 ist der Inaktivator unwirksam (45).

Die Aktivierung des Serum-Kallikreins und damit dessen Testung kann bewirkt werden durch sorgfältiges Ansäuern des Serums, durch Zugabe von Aceton oder durch Behandlung mit proteolytischen Enzymen, wie Papain oder Trypsin (49). Die Freilegungsreaktion ist ein proteolytischer Vorgang. Es hat sich gezeigt, dass maximale Kallikreinausbeuten aus Serum durch Proteinasen möglich sind, deren Wirkungsoptima, wie das des Kallikreins, im Bereich des Neutralen liegen. Als eine solche Proteinase hat sich das Trypsin herausgestellt (50, 51).

Trypsin setzt aus Serum ausser Kallikrein noch Bradykinin frei (50, 51). Diese Substanz wirkt blutdrucksenkend und darmerregend und ist vom Kallidin bisher chemisch und pharmakologisch nicht unterscheidbar. Sie wird durch ein Ferment des Serums schnell und irreversibel abgebaut. Da die blutdrucksenkende Wirkung einer mit Trypsin versetzten Serumprobe praktisch nicht abnimmt, wenn das ebenfalls freigesetzte Bradykinin bereits wieder inaktiviert ist, beruht sie vorwiegend auf der Freilegung von Kallikrein.

Ähnlich dem Trypsin wirkt auch eine Proteinase aus Reisschimmel, das

Dymal; Papain dagegen ist in schwach saurem Milieu optimal wirksam, dabei wird aber das Kallikrein teilweise zerstört (49). Wie Trypsin physiologischerweise das Pankreas-Kallikrein aktiviert, spielt es wohl auch bei der Aktivierung des Serum-Kallikreins eine Rolle, physiologisch und pathologisch. So tritt auch nach Injektionen von Trypsin in die Blutbahn die periphere Gefässerweiterung auf, woraus geschlossen werden kann, dass sie durch Serum-Kallikrein mitverursacht ist, das neben dem Bradykinin durch Trypsin in der Blutbahn freigesetzt wird. Diese Beobachtung ist nach M. M. FORELL im Zusammenhang der akuten Pankreaserkrankungen von entscheidender Bedeutung (52).

Man bezeichnet dieses Kallikrein als KTS, was bedeuten soll: Kallikrein, welches durch Trypsin aus Serum freigelegt wird; seine Vorstufe nennt man KTS-gen (51).

Das KTS-gen findet sich in der Globulinfraktion des Serums. Nach seinem chemischen Verhalten, seinen pharmakologischen Wirkungen und seinem Verhalten gegenüber Inaktivatoren des Kallikreins und des Trypsins ist das KTS identisch mit Kallikrein, das mit Hilfe anderer, oben erwähnter Verfahren aus Blutserum gewonnen wird. Es ist von anderen kreislaufaktiven Substanzen dadurch abzugrenzen, dass durch 3 Minuten langes Aufkochen seiner Lösungen die Blutdruckwirkung aufgehoben wird. Ferner vermag das KTS, wenn es über 24 Stunden in Cellophanbeuteln bei 0° Celsius gegen stehendes Wasser dialysiert wird, die Membran nicht zu durchdringen, es ist also hochmolekular; durch Blutserum und durch Kallikreininaktivator aus Ohrspeicheldrüsen wird es inaktiviert (51).

DEFINITION

Da die Reindarstellung des Kallikreins noch nicht erreicht ist, werden als Mass biologisch definierte Einheiten verwendet.

Eine Kallikrein-Einheit = 1 K. E. ist diejenige Menge Kallikrein, die bei intravenöser Injektion an der Carotisdruckkurve eines Hundes dieselbe Wirkung hervorruft wie 5 ccm normaler Menschenharn, der durch Cellophanmembran gegen fliessendes Wasser dialysiert wurde. Diese 5 ccm Harn müssen mindestens 50 l Harn entnommen sein, der von einer grösseren Anzahl gesunder Menschen unter besonderen Vorsichtsmassnahmen gesammelt wurde.

METHODIK DER FREILEGUNG UND QUANTITATIVEN BESTIMMUNG DES KALLIKREINS

Eine chemische Bestimmungsmethode für Kallikrein gibt es noch nicht. Zu seinem Nachweis und zu seiner quantitativen Bestimmung ist man daher auf biologische Teste angewiesen, für die sich in diesem Falle am besten Hunde eignen (53).

Zur Freilegung des KTS aus dem KTS-gen verwendeten wir salzfreies, kristallisiertes Trypsin der Firma Worthington (USA). Dieses wurde in 0,0025 normaler Salzsäure gelöst und zur Neutralisation vor dem Gebrauch mit Phosphatpuffer so vermengt, dass 0,5 ml Lösung 1 mg Trypsin enthielt. Auf Grund noch zu erörternder Erfahrungen setzten wir zu je 1 ml Serum 1 mg, 2 mg bzw. 3 mg gelöstes Trypsin hinzu.

Es ist bekannt, dass die Wirkung fast aller Proteinasen einschliesslich der des Trypsins durch Blutserum gehemmt wird. Wir bestimmten den Trypsininhibitor nach der Methode von ANSON (54) und fanden, dass 0,2 ml normales Serum des Menschen und des Hundes, wenn es 1 : 10 mit Wasser verdünnt und 10 Minuten lang bei 37° Celsius inkubiert wird, 100 γ kristallisiertes Trypsin um 40-50 % zu hemmen vermögen. Pathologischerweise kann der Trypsininhibitor im Serum von Patienten bei Erkrankungen oder nach Operationen ansteigen und die Freilegung des KTS erschweren, so dass zur Überwindung der verstärkten Hemmungswirkung vielleicht grössere Trypsindosen als normalerweise benötigt würden. Im Laufe unserer Untersuchungen konnten wir jedoch an verschiedenen Beispielen feststellen (vgl. Abb. 6), dass ein Anstieg des Trypsininhibitors auf 70 % und mehr keinen wesentlichen Einfluss auf die Freilegung des KTS durch die zugesetzten Mengen Trypsin hat, da bei gleich hohem Trypsininhibitor maximale Kallikreinausbeuten in dem einen Fall erst durch 2 mg Trypsin möglich sind, in dem anderen Fall dagegen in gleicher Weise durch 1 mg und 2 mg Trypsin. Ebenso schien uns der sich unabhängig vom Trypsininhibitor verhaltende (vgl. Abb. 6) und nach Operationen gelegentlich angestiegene Kallikreininaktivator, der normalerweise 10 K.I.E. beträgt - bestimmt nach der A.Ä.Bic.-Methode (27) -, keine wesentliche Bedeutung für die Kallikreinfreilegung durch Trypsin zu haben.

Das KTS-gen findet sich in grösster Konzentration im menschlichen Blut, im Blut von Ratten und Schweinen, in abnehmender Konzentration in Rinder-, Katzen- und Hundeblut (51). Bei der Auswertung der Patienten- und Hundeseren waren daher entsprechend kleinere bzw. grössere Mengen der Ansätze dem Testhund zu injizieren, wobei die grösste mit den 3 mg-Ansätzen gespritzte Trypsinmenge 0,48 mg betrug. Serum alleine und Trypsin alleine in der in den Ansätzen

verwandten Konzentration üben in der Regel keine blutdrucksenkende Wirkung aus. Falls bei wenigen, sehr kleinen Versuchshunden das Trypsin in der im Ansatz vorhandenen Konzentration alleine blutdrucksenkend wirkte, berücksichtigten wir dieses bei der Auswertung der Ergebnisse.

Bei der quantitativen Bestimmung des KTS gingen wir folgendermassen vor: 1 mg, 2 mg bzw. 3 mg gelöstes Trypsin wurden zu je 1 ml Serum in ein Reagenzglas hinzupipettiert. Während einer Inkubationszeit von 20 bis 40 Minuten ist das ebenfalls durch Trypsin freigesetzte Bradykinin wieder inaktiviert, zudem unterscheiden sich nach dieser Zeit die durch die jeweilige Trypsinmenge freigelegten KTS-Werte hinreichend voneinander und ermöglichen eine gesonderte Betrachtung. Darauf wurde eine bestimmte Menge des jeweiligen Ansatzes einem Testhund in die Vena femoralis injiziert. Die ermittelten KTS-Werte werden im folgenden als 1 mg-, 2 mg- bzw. 3 mg-Werte bezeichnet. Ferner sprechen wir anstatt von der Menge des freigelegten KTS oder von KTS-Werten nunmehr einfach auch von 'KTS'. Der Hund war in der von REIN und SCHNEIDER angegebenen Weise narkotisiert (55). Wir gaben subcutan 0,002 g Morphium als Prämedikation und nach etwa 20 Minuten 0,05 g Pernokton als Narkoticum jeweils pro kg Körpergewicht. Nach Eintritt der Narkose wurde intratracheal intubiert und eine Arteria carotis freigelegt, die dann an ein Ludwig'sches Quecksilbermanometer angeschlossen wurde. So konnte die durch eine Injektion hervorgerufene Blutdrucksenkung auf ein Kymographion aufgezeichnet werden (s. Abb. 1). Als gerinnungshemmende Sperrflüssigkeit von der in der Halsarterie liegenden Glaskanüle zum Manometer diente eine 20 %ige Magnesium Sulfatlösung, der wir noch 200 Einheiten Vetren zufügten. Die Hunde wurden mit einer elektrischen Luftpumpe künstlich beatmet. Dieses Vorgehen und gegebenenfalls darüberhinaus Atropinisieren des Versuchshundes ermöglichen es, Schwankungen des Blutdruckes und seiner Amplitude auszugleichen.

Da die Ansprechbarkeit einzelner Testhunde verschieden ist, wurde die blutdrucksenkende Wirkung eines Serum-Trypsinansatzes mit einer i.v. gespritzten Standardlösung von Harnkallikrein verglichen und auf diese bezogen pro ml ausgerechnet. Auf diese Weise war ein Vergleich an verschiedenen Tagen entnommener und gespritzter Ansätze möglich. Dabei war es aber erforderlich, die Seren bei -20° Celsius aufzubewahren, da nur bei dieser Temperatur das KTS-gen über längere Zeit unverändert erhalten bleibt (51).

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN

Bei der Untersuchung des Kallikreingehaltes des Harns, des Speichels und des Blutes gesunder und kranker Menschen waren wiederholt Krankheiten aufgefallen, die mit Störungen des Kallikreinhaushaltes einhergehen (56, 57, 58). Eingehendere Untersuchungen über das KTS Gesunder und Kranker nahm M. M. FORELL vor und

fand bei verschiedenen Erkrankungen deutliche Abweichungen vom Normalen (59).

Es sollte nun das KTS von Patienten untersucht werden, bei denen ein chirurgischer Eingriff vorgenommen worden war. Dabei kam es darauf an, das KTS einer grösseren Zahl Patienten nach verschiedenen Operationen zu untersuchen und diese Untersuchungen bei den jeweils gleichen Patienten über mehrere Tage und Wochen fortzuführen und gleichzeitig den postoperativen Heilverlauf zu verfolgen.

Den untersuchten Patienten wurde vor der Operation und an verschiedenen Tagen nach der Operation Blut abgenommen. Um eine möglichst grosse Serie von Seren desselben Patienten am gleichen Versuchshund auszutesten, bewahrten wir die Seren bei -20° Celsius auf. Somit waren die KTS-Werte gut vergleichbar und die manchmal bei verschiedenen Testhunden auftretenden Unterschiede der Werte konnten eliminiert werden.

In dieser Arbeit soll über das KTS nach Operationen ausserhalb des Abdomens berichtet werden.

Das KTS des Menschen

Das KTS des normalen Serums

Normal nennen wir die KTS-Menge, die aus dem Blutserum gesunder Männer und gesunder Frauen ausserhalb der Menstruation durch Trypsin freigelegt werden kann, und sprechen von "normalem KTS". Es wird durch die optimale Menge Trypsin - diese beträgt für normales Serum 0,8 - 1,0 mg Trypsin pro ml Serum - schon nach einer Minute freigesetzt und bleibt über lange Zeit konstant. Nach etwa 45 Minuten überwiegt der tryptische Abbau die Freilegung des KTS, und die Werte sinken ab. Die durch die optimale Trypsindosis freilegbare KTS-Menge nennen wir das im Serum vorhandene KTS = "Gesamt-KTS".

Zu wenig Trypsin setzt das Gesamt-KTS langsamer und bei unterschwelliger Dosis nicht vollkommen frei. Trypsin im Überschuss legt das Gesamt-KTS zwar frei, es beginnt aber sogleich nach Zusetzen des Trypsins der Abbau des KTS die Freisetzung zu überwiegen. Abb. 1 +) zeigt in der Carotisdruckkurve eines Hundes Testungen eines normalen menschlichen Serums zu verschiedenen Zeiten nach Zusatz der optimalen Trypsindosis von 1 mg bzw. der überschwelligen Dosis von 2 mg Trypsin. Es wurden hier wie in späteren Abbildungen dieser Art der besseren Übersichtlichkeit halber unwesentliche Teile aus der Originalkurve herausgeschnitten.

Die Menge des KTS im Serum eines gesunden Menschen verhält sich ziemlich konstant und ist bei mehreren Menschen annähernd gleich. Der KTS-Spiegel, der 20 Minuten nach Zusatz von 1 mg Trypsin zu 1 ml Serum freigesetzt wird,

---

+) Abbildungen siehe Anhang

entspricht 3 - 4 K.E./ml. Durch 2 mg und 3 mg Trypsin wird das KTS langsam zerstört. Man erhält mit 2 mg Trypsin denselben oder einen geringeren Wert als mit 1 mg. Mit 3 mg ist die freigelegte KTS-Menge stark reduziert. Abb. 2 (obere Kurve) zeigt die KTS-Werte eines gesunden Menschen, die an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen verfolgt wurden.

Das KTS des pathologischen Serums

Als pathologisch bezeichnen wir die KTS-Menge, die vom normalen Durchschnitt abweicht, und sprechen von "pathologischem KTS". Die normalerweise optimale Trypsindosis 1 mg reicht hier zur Freilegung des KTS nicht aus. Erst durch hohe Trypsindosen, wie 2 mg und 3 mg Trypsin, wird das Gesamt-KTS freigelegt; es erreicht jedoch nur selten den Normalwert. In Abbildung 3 wird dies deutlich aus der "Zeitkurve" eines Serums mit pathologischem KTS - optimale Trypsindosis 3 mg - im Vergleich zu der "Zeitkurve" eines Serums mit normalem KTS. "Zeitkurve" bedeutet: es wurde das KTS des betreffenden Serums von 1 Minute bis zu 1 Stunde nach Trypsinzusatz in kurzen Zeitabständen an einem Hund getestet und die gefundenen Werte in einem Koordinatensystem graphisch dargestellt.

Pathologische KTS-Werte fanden wir bei Patienten mit verschiedenen Erkrankungen bzw. nach Operationen (die Seren wurden nach der angegebenen Methodik 20 bis 40 Minuten mit Trypsin inkubiert und dann getestet). Jedoch auch bei der Untersuchung des KTS von 5 gesunden Frauen zeigte sich um die Tage der Menstruation eine Veränderung des KTS. Die 1 mg-Werte sanken ab. Das Gesamt-KTS, das gegenüber der Norm nicht verändert war, zeigte sich in den 2 mg-Werten (Abb. 2). Diese Veränderung des KTS trat einen oder zwei Tage vor oder am ersten Tag der Menstruation selbst ein und normaliserte sich nach Abklingen der Menstruation wieder. Eine Abweichung des Trypsininhibitors vom Normalen beobachteten wir nicht.

Das KTS von Patienten nach Operationen ausserhalb der Bauchhöhle

Bei insgesamt 30 Patienten, die teilweise zu verschiedenen extraabdominellen Operationen in die Klinik aufgenommen worden waren, wurde der KTS-Spiegel vor der Operation und an mehreren Tagen nach der Operation untersucht.

Ein typisches Verhalten der KTS bei mehreren Patienten nach derselben Operation war in der Mehrzahl der Untersuchungen nicht zu beobachten. Es war daher notwendig, bei der Aufteilung der Patienten nicht von der Diagnose auszugehen, sondern vom Verhalten des KTS und vom klinischen Bild nach der Operation und dabei zu untersuchen, ob irgendwelche Beziehungen bestehen.

Klinisch ohne Komplikationen erholten sich zwei Patienten nach der Operation eines Parotistumorrezidives (Parotismischtumor) bzw. nach Schaffung eines

künstlichen By Passes bei einer Endangitis obliterans. Das KTS zeigte keinerlei Veränderungen gegenüber der Norm (Abb. 4).

Postoperativ erschwert war hingegen der Zustand aller übrigen Patienten. Bei einem weiteren Parotismischtumor und vier Strumektomien traten am ersten oder an weiteren Tagen nach der Operation vorübergehend Temperaturen auf. Das KTS war am Tage vorher und an den Tagen der Temperatursteigerung bei allen Fällen im Sinne eines erniedrigten 1 mg-Wertes verändert, bei einigen Fällen war auch der 2 mg-Wert und damit das Gesamt-KTS für kurze Zeit erniedrigt, normalisierte sich dann aber schnell wieder bzw. stieg bei zwei strumektomierten Patienten über die Norm an (Abb. 4 und 5).

Diesen Fällen ähnelten drei Patienten, bei denen eine Panzerherzoperation, eine Sprengung einer Mitralstenose bzw. eine Prostatektomie durchgeführt worden waren. Bei dem letzten Fall hatte man wegen einer akuten Harnsperre über längere Zeit einen Dauerkatheter einlegen müssen. Durch die Harnstauung war es zu einer Infektion der Blase und des Pyelons mit Linksverschiebung und erhöhter BKS gekommen. Der verschlechterte Allgemeinzustand dieses Patienten drückte sich in einem schon vor der Operation pathologischen KTS aus, während sich das KTS der beiden anderen Patienten vor der Operation normal verhielt.

Auf Grund der Schwere des Eingriffes war der Heilverlauf bei diesen Patienten verzögert und musste klinisch besonders beobachtet werden. Die Patienten genasen jedoch in der Zeit der laufenden Untersuchungen des KTS. An den Tagen des verschlechterten Allgemeinbefindens der Patienten zeigte das KTS nicht nur eine Verschiebung der 1 mg- und 2 mg-Werte, sondern war zum Teil auch in den 3 mg-Werten so deutlich erniedrigt, dass in den betreffenden Serumproben mit Sicherheit ein KTS-gen-Mangel angenommen werden musste. Gleichlaufend mit der Besserung des klinischen Bildes der Patienten normalisierte sich das KTS, wie der Vergleich mit den Krankenblättern ergab (Abb. 6).

Andersartig zeichnete sich das Bild bei dem zweiten Teil der untersuchten Patienten. Auffälligerweise normalisierte sich das KTS dieser Patienten nicht, obgleich bei einigen von ihnen die Untersuchungen nach befriedigendem, hier meist langem klinischen Verlauf bis zur Entlassung aus der Klinik durchgeführt wurden. Beachtenswert bei diesen Patienten erscheint ferner, dass abgesehen von wenigen Ausnahmen, diese Patienten mit pathologischem KTS in die Klinik aufgenommen wurden.

Vorweggenommen sei das Verhalten des KTS einer dreiundsiebzigjährigen Patientin, bei der ein 1600 g schwerer Parotismischtumor operiert wurde. Von dieser Operation erholte sich die Patientin sehr schnell und konnte am neunten Tage nach der Operation aus der Klinik entlassen werden. Das vor der Operation normale KTS zeigte sich am 1. Tag p. Op. im 1 mg-Wert deutlich erniedrigt und lag im 2 mg- und 3 mg-Wert an der unteren Grenze der Norm. Vom 2. Tage bis

zur Entlassung der Patientin waren die 1 mg-Werte wieder erhöht und erreichten annähernd die 2 mg-Werte, die aber 2 K.E./ml Serum nicht überstiegen. Die 3 mg-Werte waren noch deutlicher erniedrigt.

Von drei Patienten mit Leistenhernien hatten zwei Patienten vor der Operation ein normales KTS, bei dem dritten war der 2 mg-Wert gegenüber dem normalen 1 mg-Wert um 1,3 K.E./ml Serum erhöht. Die Untersuchungen des KTS bis zum 12. Tag p. Op. zeigten erniedrigte 1 mg- und normale 2 mg-Werte bzw. ein erniedrigtes Gesamt-KTS. Den schon älteren Patienten ging es im Widerspruch zu dem Verhalten ihres KTS bis zu diesem Zeitpunkt klinisch so gut, dass sie am 10. bis 14. Tag nach der Operation aus der Klinik entlassen werden konnten, obwohl bei einem Fall postoperativ ein Hodensackerguss aufgetreten war.

Zwei weitere Patienten im Alter von achtundsiebzig bzw. dreiundachtzig Jahren unterzogen sich einer Prostatektomie. Das KTS war vor der Operation, wie bei dem oben beschriebenen Fall, durch im Zusammenhang der Harnstauung aufgetretene Komplikationen pathologisch verändert und normalisierte sich postoperativ bis zum 10. Tag nicht. Diese Beobachtung entsprach dem klinischen Verlauf. Es waren verschiedentlich hohe Temperaturen aufgetreten; wiederholt notwendig gewordene Bluttransfusionen kennzeichneten den verschlechterten Allgemeinzustand der Patienten, der neben dem hohen Alter der Patienten und der oft zu beobachtenden Restcystitis in einem Fall durch das Auftreten einer Urinfistel zusätzlich kompliziert wurde.

Die restlichen Patienten wurden intrathorakal operiert. Bei drei jugendlichen Patienten im Alter von sieben bis sechzehn Jahren wurde ein offener Ductus arteriosus Botalli verschlossen. Vor der Operation war in einem Fall bei normalem 2 mg-Wert nur der 1 mg-Wert, bei den übrigen Patienten jedoch das Gesamt-KTS deutlich erniedrigt. Postoperativ hatten alle Patienten vorübergehend hohe und über längere Zeit dann subfebrile Temperaturen. In einem Fall trat am 5. Tag eine Lungenentzündung auf mit deutlicher Lungenverschattung und Erguss, der abgesaugt wurde. Das KTS war an den ersten Tagen p. Op. in den 1 mg-Werten sehr erniedrigt oder gar nicht zu testen, das Gesamt-KTS lag in den 2 mg- und 3 mg-Werten unter der Norm. Bis zum 14. Tag stiegen die 1 mg-Werte etwas an, das Gesamt-KTS zeigte sich in normaler Höhe in den 2 mg-Werten. Einer dieser Patienten, ein siebenjähriges Kind, wurde am 14. Tag nach der Operation in befriedigendem, aber noch erholungsbedürftigem Zustand aus der Klinik entlassen. Das KTS war auch hier in der oben geschilderten Form pathologisch verändert.

Ein ähnliches Bild des Verhaltens des KTS boten vier Patienten, die sich einer Lobektomie unterziehen mussten. Vor der Operation zeigte das KTS normale Werte bei nur einem Patienten. Diesem war ein Lungensplitter entfernt worden, der, von derbschwieligem Bindegewebe umgeben, sich auf das umgebende Lungengewebe ausgewirkt und bei Anstrengung Auswurf und zuletzt Atemnot ohne Temperaturan-

stieg hervorgerufen hatte. Bei den übrigen Patienten war das KTS vor der Operation pathologisch verändert im Sinne eines erniedrigten 1 mg-Wertes bzw. eines erniedrigten Gesamt-KTS im 1 mg- und 2 mg-Wert. Es handelte sich bei zwei Patienten um eine Lungentuberkulose, bei dem dritten Patienten war ein neurogenes Sarkom in den Unterlappen eingewachsen. Letzterer Patient erholte sich sehr schnell von der Operation und zeigte bei anfänglich erniedrigtem KTS am 6. Tag p. Op. normale Werte. Bei den übrigen Fällen, die wir 18 bis 25 Tage lang nach der Operation untersuchten, beobachteten wir, ähnlich den oben beschriebenen Fällen mit offenem Ductus arteriosus Botalli, an den ersten Tagen ein erniedrigtes Gesamt-KTS und an den folgenden Tagen erniedrigte 1 mg- und normale 2 mg-Werte. Klinisch waren in dem Fall mit Lungensplitter eine Wundinfektion mit über längere Zeit hohen und später subfebrilen Temperaturen aufgetreten. Bei den anderen Fällen waren Lungenentzündung mit Pneumothorax, Lungenverschattung und Pleuraerguss aufgetreten und hatten einen Klinikaufenthalt über viele Wochen erfordert.

In das Bild, das uns die Beobachtung der bisher beschriebenen Patienten mit thorakalen Eingriffen bot, fügten sich die Untersuchungsergebnisse von sieben jugendlichen Patienten ein. Bei sechs von ihnen waren angeborene Missbildungen des Herzens (Fallot'sche Trilogie, infundibuläre Pulmonalstenose) mit Hilfe des extrakorporalen Kreislaufes operiert worden, während bei der siebten Patientin einige Monate nach einer solchen Herzoperation sich ein Mediastinalabszess gebildet hatte. Vier dieser Patienten wurden vor der Operation untersucht; davon zeigten zwei ein deutlich erniedrigtes Gesamt-KTS, während wir bei den beiden anderen Patienten normale Werte fanden. Nach der Operation traten bei allen Patienten unter erhöhten Temperaturen im Pleuraspalt eitrige Ergüsse auf, die abgesaugt wurden. Die Genesung der Patienten dauerte in allen Fällen sehr lange und spiegelte sich in den Untersuchungsbefunden des KTS wieder, die maximal bis zum 32. Tag nach der Operation stichprobenartig durchgeführt wurden. Fortlaufend zeigte sich bei allen Patienten ein pathologisches KTS (Abb. 7).

In der Überzahl der Testungen waren die 1 mg-, 2 mg- und 3 mg-Werte, also das Gesamt-KTS, erniedrigt. Auf der anderen Seite fanden sich aber an bestimmten Tagen nur erniedrigte 1 mg- und normale 2 mg-Werte, wie zum Beispiel ein Fall mit vorübergehender Besserung oder bei der über einen Monat untersuchten Patientin mit dem Mediastinalabszess. Das gleiche Ergebnis bot die Untersuchung des KTS eines zehnjährigen Jungen kurz vor seiner Entlassung aus der Klinik, nachdem die Herzoperation schon zwei Monate zurücklag.

Besprechung der Ergebnisse

Aus dem Vergleich des KTS zahlreicher Patienten nach Operationen ausserhalb der Bauchhöhle geht deutlich hervor, dass eine Beziehung des KTS zum klinischen Befinden der Patienten besteht. Diese Beziehung zeigt sich:

1. bei leichten Fällen, die klinisch günstig verlaufen und nur im Einzelfalle unerhebliche Komplikationen mit sich bringen, wie vorübergehende Temperatursteigerung;
2. bei solchen Patienten, die innerhalb der Zeit der KTS-Untersuchung genesen;
3. bei solchen Patienten, die innerhalb der Zeit der KTS-Untersuchung auf Grund eingetretener Komplikationen klinisch noch nicht geheilt sind.

Das KTS verhält sich unterschiedlich je nach Schwere des Eingriffes bzw. der postoperativ eingetretenen Komplikationen. Einen Anstieg des KTS beobachteten wir nur bei zwei strumektomierten Patienten. Wir unterscheiden vier Verhaltensweisen des KTS:

1. Das KTS zeigt in Übereinstimmung mit einem komplikationslosen klinischen Verlauf keine Veränderungen gegenüber der Norm.
2. Postoperativ selten sind normale 1 mg- und dazu etwas überhöhte 2 mg-Werte zu finden, wie es bei gesunden Frauen während der Menstruation beobachtet wurde.
3. Erniedrigte bzw. gar nicht zu testende 1 mg-Werte kennzeichnen einen verschlechterten Allgemeinzustand. Das Gesamt-KTS erscheint bei diesen Fällen in den 2 mg- bzw. 3 mg-Werten.
4. Ein erniedrigtes Gesamt-KTS deutet auf einen sehr schweren Eingriff bzw. schwerwiegende postoperative Komplikationen. Dieses Bild des erniedrigten Gesamt-KTS wurde auch bei einer 14-jährigen Patientin bis zu ihrem Tode beobachtet, der infolge schwerster Komplikationen nach einer Herzoperation eintrat. Bei verschiedenen Fällen ist ein Übergang dieses KTS in Stadium 2 oder umgekehrt zu beobachten.

Pathologische Veränderungen des KTS sind bei verschiedenen Patienten aber auch schon vor der Operation zu beobachten und stimmen überein mit von M. M. FORELL beschriebenen Untersuchungen über das KTS bei verschiedenen Erkrankungen (59). Bei mehreren Patienten, die unter derselben Diagnose operiert wurden, waren diese Beobachtungen nicht einheitlich zu machen, sondern sie entsprachen vielmehr dem Allgemeinzustand der Patienten. Es ist daher zu vermuten, dass Verhalten des KTS und spezifische Erkrankung nicht unmittelbar in Zusammenhang stehen müssen. In ähnlicher Weise scheinen auch die postoperativen KTS-Veränderungen nicht unmittelbar auf den bestimmten chirurgischen Eingriff zurückführbar, sondern Folgen sekundärer Erscheinungen nach einer Operation zu sein.

Zunächst könnte man hier an den bei mehreren Patienten vorübergehend angestiegenen Trypsininhibitor denken, der die Freilegung des KTS erschweren und da-

durch grössere Mengen Trypsin erfordern würde. Wie bereits erwähnt, beobachteten wir aber an verschiedenen Beispielen, dass ein Anstieg des Trypsininhibitors auf 70 % und mehr keinen wesentlichen Einfluss auf die Freilegung des KTS haben kann. Wir müssen also nach anderen Ursachen für die Veränderungen des KTS suchen.

Nach einer Operation ist oft eine Darmträgheit zu beobachten, die nach schweren Operationen bis zur völligen Atonie des Darmes führen kann. Jedenfalls äussert sich eine solche Darmträgheit im Ausbleiben des Stuhlganges der Patienten. Bevor man in der Klinik einen Einlauf macht, versucht man zunächst, den Darm mit Pharmaca anzuregen. Im Rahmen der Untersuchung des KTS konnten wir bei einzelnen Patienten einen sprunghaften Anstieg der 1 mg- oder 2 mg-Werte beobachten, wenn mehrere Stunden vor der Blutentnahme Prostigmin gespritzt worden war oder der Patient nach längerer Obstipation Stuhlgang gehabt hatte. In diesem Zusammenhang scheint auch die vorübergehende Verschiebung der mg-Werte des KTS von Frauen während der Tage der Menstruation verständlich. Hinsichtlich der Gallenblasenkinetik gesunder Frauen wird nämlich berichtet, dass die während der intermenstruellen Periode sich regelmässig entleerenden, hypotonischen Gallenblasen sich während der Menstruation röntgenologisch hypertonisch darstellen und beschleunigt entleeren (60). Berichte über Untersuchungen der Darmtätigkeit gesunder Frauen während der Menstruation wurden uns nicht bekannt. Allgemein anerkannt sind aber menstruelle Kontraktionen der glatten Uterusmuskulatur, die im Einklang mit der erhöhten Kinetik der Gallenblase auch eine erhöhte Darmperistaltik während der Menstruation möglich erscheinen lassen. Da man eine erhöhte Darmperistaltik postoperativ nicht beobachtet, ist es auch nicht verwunderlich, dass wir bei den untersuchten Patienten Veränderungen des KTS, wie bei Frauen während der Menstruation, nur ganz selten sahen.

Aus den erwähnten Beobachtungen liesse sich folgendes schliessen: Die glatte Muskulatur (Darm, Uterus, Gallenblase) wird physiologischer Weise während der Menstruation bzw. klinisch durch Pharmaca zu erhöhter Tätigkeit angeregt. Gleichzeitig werden dabei die 1 mg- oder 2 mg-Werte erhöht. Im Gegensatz dazu bedeuten Einschränkung der Darmtätigkeit bzw. Atonie des Darmes ein Absinken der 1 mg- oder 2 mg-Werte bzw. des Gesamt-KTS.

Ausser einer Atonie des Darmes können auch funktionelle Störungen anderer Organe einen Einfluss auf das KTS ausüben. Wenn in den Seren vieler Patienten das durch 1 mg Trypsin freigelegte KTS oder das Gesamt-KTS in allen Werten deutlich erniedrigt ist, liegt es nahe, daraus zu folgern, dass weniger Kallikrein von den Bildungsstätten ins Blut abgegeben wird. Der Wegfall einer Bildungsstätte könnte sich beispielsweise im Abfall der 1 mg-Werte des KTS äussern, während der Wegfall verschiedener Bildungsstätten ein Absinken des Gesamt-KTS zur Folge haben könnte.

Ausserdem liessen sich KTS-Veränderungen auf irgendwelche Stoffe zurückführen, die, ins Serum abgegeben, KTS-gen in der Blutbahn spalten und damit zu KTS aktivieren. Eine solche Reaktion gäbe stichhaltige Anhaltspunkte für den oft nicht erklärbaren postoperativen Schock mancher Patienten. WEBSTER und CLARK führen auf Grund ihrer Versuche ein Endotoxin an, das möglicherweise über den Kallikrein-Kallidinogen-Kallidin-Mechanismus einen tödlichen Schock beim Hund auslösen könne (61).

Nach J.REHN (62) werden am Ort eines Traumas, wie es beispielsweise eine Operation setzt, neben physiologischen, kreislaufaktiven Substanzen und unspezifischen, biologisch aktiven Entzündungsprodukten vor allem auch Fermente freigesetzt. Es werden UNGAR, GREUER und andere Autoren zitiert, die nach Traumen nicht nur lokal am Ort der Schädigung eine vermehrte Proteolyse fanden, sondern darüberhinaus eine allgemeine Aktivitätssteigerung eiweißspaltender Fermente im Blut nachweisen konnten. Fortlaufende Bestimmungen des Redoxpotentials des Blutes im experimentellen Schock - Redoxpotential erfasst das Verhältnis von oxydierter zu reduzierter Stufe des Vitamin C und gewährt einen Einblick in die Intensität der Gewebsatmung - zeigten Negativierungen, die auch postoperativ bei noch klinisch normalem Verlauf deutlich zu erkennen waren. Eine Negativierung des Redoxpotentials im Blut und Gewebe aktiviert aber die Proteolyse, die in den Experimenten des Autors also schon aktiviert sein musste, als klinisch noch kein Anhaltspunkt für einen Schockzustand gegeben war. Hinsichtlich der Untersuchungen des KTS aber besteht somit die Möglichkeit, dass solche proteolytisch wirksamen Fermente das hochempfindliche KTS-gen in der Blutbahn aktivieren und damit eine kritische postoperative Phase für den Patienten einleiten bzw. postoperativen Komplikationen den Weg bereiten, während klinisch noch keine Anhaltspunkte dazu gegeben sind.

Besondere Bedeutung unter solchen proteolytischen Fermenten dürften dem Trypsin beizumessen sein. Bestimmungen der Serum-Amylase weisen darauf hin, dass nach chirurgischen, in erster Linie abdominellen Eingriffen, sich eine leichte Pankreasschädigung zeigt, die klinisch nur selten als Pankreatitis in Erscheinung tritt, aber deutlich wird durch vermehrtes Auftreten von Pankreasfermenten in der Blutbahn (63). Die postoperativ oft zu beobachtende Erhöhung des Trypsininhibitors, die, wie oben mitgeteilt, nach unseren Erfahrungen keine wesentliche Rolle für die Freilegung des KTS in vitro spielt, stellt in diesem Zusammenhang einen Schutzmechanismus gegen vermehrt aufgetretenes Trypsin dar. Die fatalen Auswirkungen eines vermehrten Übertritts von Trypsin in die Blutbahn bei einer akuten Pankreatitis oder Pankreasnekrose werden von vielen Autoren hervorgehoben (52, 64, 65, 66, 67). Nur geringe Mengen Trypsin genügen aber, in der Blutbahn KTS zu aktivieren. Hier dürften zunächst die trypsinempfindlicheren Bestandteile des KTS-gen betroffen sein, was ein Absinken der 1 mg-Werte erklären würde. Tritt dagegen mehr Trypsin in die Blutbahn über, so könnte das ein Absinken des Gesamt-KTS bedeuten.

Neben dem Trypsin wären noch weitere Stoffe zu diskutieren, die KTS-gen

in der Blutbahn spalten könnten. Das vermehrte Auftreten solcher Stoffe könnte auch mit einer funktionellen Störung der KTS-Bildungsstätten einhergehen.

Da bei der Betrachtung des KTS dessen Beziehung zum klinischen Befinden der Patienten so deutlich hervortrat, ist bei der Diskussion der möglichen Ursachen für die KTS-Veränderungen schliesslich noch die "Abwehrlage" der Patienten gegen den Eingriff selbst und mögliche Komplikationen zu berücksichtigen, da diese doch den Allgemeinzustand wesentlich beeinflusst. Möglicherweise gehen von dieser individuell verschiedenen Situation der Patienten Impulse zur Neubildung des KTS aus. Da das KTS-gen in der Globulinfraktion des Serums festgestellt wurde, verglichen wir vorhandene Elektrophoresen mit den KTS-Werten. Es ergaben sich jedoch völlig unabhängige Veränderungen der Globulinfraktionen und des KTS-Spiegels.

Endgültig lassen sich die KTS-Befunde der Patienten nicht erklären, solange die physiologische Bedeutung des Kallikreins für den Organismus noch umstritten ist. Da das Serumkallikrein aber schon durch geringe Veränderungen der Reaktionsbedingungen des Plasmas, die im Krankheitsfall oder nach Operationen durchaus gegeben sein können, aktiviert wird und im Einklang mit den übrigen Kreislaufregulatoren die Durchblutung eines Organes und im weiteren den Blutdruck mitbestimmt, wird verständlich, dass Veränderungen seiner Beschaffenheit und Konzentration, wie sie beschrieben wurden, einen nicht unbedeutenden Einfluss auf den klinischen Verlauf der Fälle haben können.

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN AN HUNDEN

Die bei Patienten nach extraabdominellen Operationen beobachteten Veränderungen zeigten die besondere Stellung des KTS während des postoperativen Verlaufes. Gleichzeitig wurden auch Patienten nach abdominellen Eingriffen untersucht und ähnliche Veränderungen des KTS beobachtet (68).

Eine Reihe verschiedener Experimente an Hunden sollte nun dazu dienen, einigen bei der Untersuchung der Patienten entstandenen Fragen nachzugehen und zu prüfen, ob bestimmte Organe eine ausschlaggebende Bedeutung haben für die Bildung des KTS und dessen postoperative Veränderungen. Trotz ihres niedrigen KTS-Gehaltes erwiesen sich die Hunde als besonders geeignete Versuchstiere, da sich die Operationen unter aseptischen Bedingungen, die täglichen Blutentnahmen und die klinische Beobachtung an ihnen gut durchführen liessen.

Eine wichtige Rolle als Bildungsstätte des Kallikreins wird dem Pankreas zugeschrieben, aus dem, wie man bisher annahm, auf direktem und indirektem Wege durch Resorption aus dem Darm das Kallikrein ins Blut gelangt (30, 31, 35, 37, 38). Neben dem Pankreas, das wir mit den Veränderungen des KTS in Zusam-

menhang bringen zu können glaubten, wurden die Bedeutung der Milz und des Darmes für das KTS untersucht. Es wurden bei Hunden das Pankreas, die Milz und beide Organe gleichzeitig herausgenommen und das KTS dieser Hunde über mehrere Tage laufend und in Abständen über Wochen beobachtet. Daneben wurde bei Hunden der Ductus thoracicus kanalisiert und die den Mesenterialorganen entstammende Lymphe auf Kallikrein geprüft. Eine zusätzliche Untersuchung der herausgenommenen Milzen und Bauchspeicheldrüsen sollte Aufschluss geben über Menge und pharmakologische Eigenschaften des Kallikreins dieser Organe. Mehrere normale und operierte Hunde wurden darüberhinaus noch mit Pankreon gefüttert; über mehrere Tage hin wurde dann untersucht, ob dieses Pankreaspräparat einen Einfluss auf das KTS habe.

Operationstechnik:

Zur Operationsvorbereitung erhielten die Versuchshunde subcutan 0,002 g Morphium pro kg Körpergewicht. Die Narkose leiteten wir mit einer i.v. Injektion von 0,015 - 0,02 g Pentothal pro kg Körpergewicht ein. Darauf intubierten wir die Hunde und schlossen sie an ein Sauerstoffgerät an. Nach Entfernung der Haare wurde dann das Operationsfeld mit Jodbenzin gereinigt, mit Jodtinktur desinfiziert und anschliessend mit sterilen Tüchern abgedeckt. Vor Eröffnung des Abdomens gaben wir intravenös Flaxedil als Muskelrelaxans. Während der Operation, die wir unter streng aseptischen Bedingungen durchführten, wurde die Narkose durch ein Sauerstoff-Stickoxydulgemisch im Verhältnis 3 : 1 unterhalten und nötigenfalls durch i.v. Pentothalgaben vertieft.

Das KTS des Hundes

Das KTS des normalen Serums

Das KTS des Hundes zeigt im Vergleich zu dem des Menschen niedrigere Werte. Normalerweise findet man 0,9 - 1,3 K.E./ml Serum; diese KTS-Menge nennen wir das "normale KTS" des Hundes.

Bei der Betrachtung der Zeitkurve eines normalen Serums fällt folgendes auf: Die für das normale Menschenserum optimale Trysinmenge (1 mg) ist für das Hundeserum unterschwellig. Hier legt diese Trypsinmenge nur langsam ein KTS frei, das von etwa 20 Minuten bis über 60 Minuten nach Zusatz des Trypsins konstant bleibt, die Höhe des Gesamt-KTS jedoch nicht erreicht. Die optimale Trypsinmenge beträgt 2 mg. Das Gesamt-KTS wird zwar erst nach 10 Minuten freigelegt, bleibt aber über mehr als eine Stunde konstant erhalten. Mit 3 mg Trypsin erscheint das Gesamt-KTS schon nach etwa 5 Minuten, wird aber nach 20 Minuten wieder durch das Überangebot an Trypsin langsam zerstört.

Es ist wesentlich, dass sich der Trypsininhibitorspiegel im Serum des Hundes wie des Menschen zwischen 40 % und 50 % bewegt. Die erschwerte Freilegung des KTS des Hundes beruht also nicht auf einer vermehrten Trypsinhemmkörperwirkung, sondern auf einer andersartigen Beschaffenheit des KTS-gen.

Aus dem Verlauf der Zeitkurve des normalen KTS erklärt sich die Beschaffenheit des KTS-Spiegels, wenn man die verschiedenen Ansatze 20 bis 40 Minuten nach Trypsinzusatz testet. Die Menge des KTS eines gesunden Hundes verhält sich ziemlich konstant und ist bei verschiedenen gesunden Hunden annahernd gleich. Das Gesamt-KTS von 0,9 - 1,3 K.E./ml Serum erscheint im 2 mg-Ansatz, in seltenen Fällen im 3 mg-Ansatz. Die Differenz zwischen dem durch 2 mg bzw. 3 mg freigesetzten KTS ist jedenfalls gering; ihr Verhältnis kann sich, bei ein und demselben normalen Hund über mehrere Tage untersucht und am gleichen Testhund ausgewertet, innerhalb dieser Zeit ändern, wobei das Gesamt-KTS dasselbe Niveau beibehält. Das durch 1 mg Trypsin freigesetzte KTS erreicht die Höhe des Gesamt-KTS zwar nicht, ist im Vergleich hierzu aber auch nicht beträchtlich erniedrigt (Abb.8). Als Durchschnittswerte von 25 Hunden fanden wir nach Zusatz von 1 mg Trypsin 0,88 K.E./ml Serum, von 2 mg Trypsin 1,1 K.E./ml und von 3 mg Trypsin 0,97 K.E./ml.

Wie wir an einem normalen Hund beobachteten, zeigte die von uns bei den Operationen angewandte Penthothalnarkose keine Auswirkungen auf das KTS.

Das KTS des pathologischen Serums

Pathologische KTS-Werte, d.h. Werte, die von der Norm abweichen, (= "pathologisches KTS") waren bei den Hunden normalerweise nicht zu beobachten, da für die Experimente nur gesunde Tiere ausgesucht wurden. Erst wenn die Hunde durch Operationen in ihrem Allgemeinbefinden geschädigt wurden, wobei einige an dem Eingriff sogar zugrunde gingen, trat vorübergehend ein pathologisches KTS auf. Ein abnormes KTS konnten wir bei einigen Hunden auch schon während der Operation beobachten.

Unterschiedlich zum pathologischen KTS des Menschen tritt beim Hund keine deutliche Verschiebung der verschiedenen mg-Werte ein. Vielmehr sinkt entsprechend dem reduzierten Allgemeinzustand der Tiere das KTS in allen Werten mehr oder weniger deutlich ab. Das Gesamt-KTS erscheint also auch hier im 2 mg- bzw. 3 mg-Wert, die 1 mg-Werte sind im Vergleich dazu niedriger. Am Beispiel der Laparatomie sei dieses näher erläutert.

Bei 4 Hunden nahmen wir eine Laparatomie vor, um zu untersuchen, ob sich ein einfacher operativer Eingriff auf das KTS des Hundes ähnlich wie auf das KTS des Menschen auswirkt.

Operation: Eröffnung des Abdomens durch einen ca. 10 cm langen Medianschnitt. Die Darmschlingen werden für 5 bis 10 Minuten vor die Bauchdecken verlagert, ohne sie mit kochsalzdurchtränkten Bauchtüchern feucht zu halten. Verschluss des Peritoneums mit fortlaufendem Catgut; die Bauchdecken werden schichtweise durch Zwirneinzelnähte geschlossen und die Wunde mit Jod und Arasol bestrichen.

Drei Hunde überstanden den Eingriff gut. Die Auswertung des KTS zeigte normale Werte. Bei einem jungen Hund jedoch fiel das Gesamt-KTS im 2 mg- bzw. 3 mg-Wert für mehrere Tage ab; der 1 mg-Wert zeigte sich stark erniedrigt. Klinisch erschien der Hund träge, und er frass schlecht. Die Bauchwunde war eitrig infiziert; wir diagnostizierten eine Peritonitis.

Allgemein konnten wir bei allen operierten Hunden, abgesehen von ganz jungen Tieren, eine beachtliche Widerstandskraft beobachten. Auf diese deuteten auch gelegentlich Testungen des Trypsininhibitors. Im Gegensatz zu unseren Beobachtungen bei Patienten zeigten nämlich Wundinfektionen sowie in zwei Fällen nach totaler Pankreatektomie aufgetretene Platzbäuche einen normalen Trypsininhibitor.

Milzexstirpation

Die Milz des Hundes ist platt und lang-zungenförmig. In der Mitte wird sie meist etwas schmaler und verbreitert sich zum ventralen Ende. Farbe, Konsistenz, Grösse und Gewicht der Milz sind weitgehend vom Alter und von der Rasse abhängig. Die Oberfläche des meist tiefroten Organes erscheint auf Grund der in der Kapsel und in den Trabekeln vermehrt vorkommenden glatten Muskulatur leicht gehöckert. Die durchschnittliche Länge beträgt 9, 7 - 24 cm, die Breite 2, 5 - 4, 6 cm und das Gewicht 8 - 147 g (69). Dem dorsalen Magengekröse angeheftet bildet die Milz in dem ausgedehnten Ligamentum gastrolienale eine lockere Verbindung zur grossen Magenkurvatur, womit ihre grosse Verschieblichkeit verständlich wird. Bei mässig gefülltem Magen legt sich die schwach konvexe Parietalfläche der Milz der Pars costalis des Zwerchfells und der seitlichen Bauchwand unmittelbar an. Ihr Dorsalende wird noch von den beiden letzten Rippen bedeckt, während das Ventralende den Rippenbogen überschreitet. Zu dem über die ganze Visceralfläche sich hinziehenden Hilus verlaufen durch das Netz die Arteria und Vena lienalis.

Die Milz des Hundes kann bis zu 16 % des gesamten Blutvolumens speichern und drückt damit ihre hauptsächliche Funktion als kreislaufregulatorisches Organ aus.

Versuchsanordnung

Bei 4 Hunden wurde die Milz exstirpiert.

Operation: Eröffnung des Abdomens durch einen ca. 15 cm langen Medianschnitt. Die Darmschlingen werden nach rechts verdrängt und die Milz vor die Bauchdecken verlagert. Unterbindung der Arteria und Vena lienalis und ihrer Äste. Nach sorgfältiger Wundflächeninspektion wird das Peritoneum mit fortlaufendem Catgut genäht. Bauchdeckenverschluss schichtweise mit Zwirneinzelnähten. Die Wundflächen werden mit Jod und Arasol bestrichen.

Die Hunde überstanden die Operation ohne Komplikationen und erhielten keinerlei Medikamente.

Das Verhalten des KTS

Bei allen Hunden fiel das Gesamt-KTS postoperativ auf ein niedrigeres Niveau ab (Abb. 9).

Dabei veränderte sich das Verhältnis des durch die verschiedenen Trypsinmengen jeweils freigelegten KTS gegenüber der Norm nicht auffallend. Das erniedrigte Gesamt-KTS zeigte sich also in der Überzahl der Testungen in den 2 mg-Werten, wobei aber die 3 mg-Werte sich nicht wesentlich von den 2 mg-Werten unterschieden; die 1 mg-Werte waren grösstenteils auffallend niedrig (Abb. 9).

Tage	"FLOH"			"MAXI"			"KARL"			"CASIMIR"		
	1mg	2mg	3mg	1mg	2mg	3mg	1mg	2mg	3mg	1mg	2mg	3mg
V. OP	0,7	1,0	0,9	0,6	1,1	0,9	1,2	1,5	-	1,1	1,4	1,3
1.-3.	0,7	0,9	0,8	0,5	0,8	0,6	0,4	0,7	-	0,7	0,8	0,7
4.-6.	0,5	0,7	0,7	0,3	0,5	0,6	0,8	0,9	0,7	0,8	0,8	0,6
7.-10.	0,6	0,7	0,6	0,6	0,7	0,6	0,8	1,0	-	0,7	1,1	1,0
11.-15.	0,6	0,8	0,7	0,6	0,8	0,7	0,5	0,5	0,5	-	-	-
15.-21.	0,5	1,2	1,3	-	-	-	0,5	0,5	0,5	-	-	-
28.	0,7	0,9	0,7	0,9	1,2	1,0	0,6	0,9	0,7	0,5	0,8	0,9

TABELLE 1: KTS nach Milzexstirpation
Die Zahlen geben die Durchschnitts-KTS-Werte der angeführten Tage an.
- = nicht getestet

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, war die beschriebene Veränderung des KTS, von gelegentlichen Abweichungen abgesehen, bei drei Hunden über eine Zeit von drei bis vier Wochen zu beobachten. Erst nach dieser Zeit sahen wir wieder normale KTS-Werte. Bei Hund "Casimir" hingegen erreichte das Gesamt-KTS schon am 8. und 9. Tag nach der Operation normale Werte, allein der 1 mg-Wert war noch etwas erniedrigt. Der Hund unterschied sich in Grösse und Alter nicht von Hund "Karl".

Das Kallikrein im Milzhomogenat

Auf ihren Gehalt an Kallikrein und dessen pharmakologisches Verhalten untersuchten wir vier Milzen. Die Organe wurden bei -20° Celsius aufbewahrt. Das Milzgewebe wurde bei 0° Celsius mit Aqua destillata im Verhältnis 1 : 5 homogenisiert und zentrifugiert; die überstehende Flüssigkeit wurde dann verwendet.

Injizierten wir von der überstehenden Flüssigkeit des abzentrifugierten Milzhomogenates etwas einem Testhund intravenös, so beobachteten wir eine Blutdrucksenkung, die, auf frisches Milzgewebe umgerechnet, 2,5 - 4,5 K.E./g Gewebe entsprach.

Darauf versetzten wir gleiche Mengen Milzhomogenat mit 1 mg, 2 mg bzw. 3 mg Trypsin. Am Testhund injiziert, zeigten die gleichen Mengen Homogenat der jeweiligen Ansätze keine deutlichen Unterschiede der Blutdrucksenkung, die jetzt 2,5 - 7,5 K.E./g Milzgewebe entsprach. Während der ersten 10 Minuten der Trypsineinwirkung war die Blutdrucksenkung erhöht; wir führten dies auf freigelegtes Bradykinin zurück. Sodann blieb die Blutdrucksenkung - innerhalb einer Stunde wiederholt getestet - konstant erhalten. Wurde das Milzhomogenat 3 Minuten lang gekocht und dann allein oder nach Trypsinzusatz einem Testhund injiziert, so war die blutdrucksenkende Wirkung aufgehoben. Diese Probe bewies, dass die Blutdrucksenkung durch das thermolabile Kallikrein bewirkt worden war.

Bei der Aufbewahrung der Organe, selbst bei -20° Celsius, laufen innerhalb der Gewebe sehr langsam fermentative Prozesse ab. Unter diesen Umständen kann auch inaktives Kallikrein aktiviert werden (32). Es ist daher anzunehmen, dass ein grösserer Teil des in der Milz gefundenen Kallikreins als inaktives Kallikrein vorliegt, oder dass vielleicht sogar alles Kallikrein der Milz inaktiviert ist.

Besprechung der Ergebnisse

Im Homogenat der Hundemilz findet man mehr Kallikrein als es dem Blutgehalt des Organes entspricht. Rechnet man nämlich den durchschnittlichen Kallikreingehalt der Milz auf den durchschnittlichen KTS-Wert des Hundes um, so müsste 1 g Milzgewebe 4,5 ml Plasma bzw. 8,26 ml Blut fassen, sollte es sich ausschliesslich um das Kallikrein des in der Milz gespeicherten Blutes handeln. Die auf das ganze Organ umgerechnete Plasma- bzw. Blutmenge könnte die Milz aber physiologischerweise nicht fassen, selbst wenn man beim Hund ihre Bedeutung als Blutspeicher besonders berücksichtigt.

Der Kallikreingehalt der Milz und die über mehrere Wochen pathologischen KTS-Befunde bei milzexstirpierten Hunden weisen auf eine bestimmte Funktion dieses Organes im Kallikrein- und insbesondere im KTS-Stoffwechsel hin. Dabei wäre zunächst über die Rolle der Milz als KTS-gen-Speicher zu diskutieren, in Parallele zu anderen bekannten Speicherorganen für Kallikrein, wie Pankreas und Mundspeicheldrüsen. Die Punktion der Arteria und Vena lienalis bei 3 Hunden während der Operation zeigte jedoch keine deutlichen Veränderungen im Verhältnis der KTS-Konzentration des arteriellen zum venösen Blut, auch nicht in einem Fall, bei dem es schon während der Operation peripher zu einem deutlichen Abfall des Gesamt-KTS gekommen war. Aus ähnlichen Befunden bei der Untersuchung anderer Organe könnte man aber folgern, dass eine Operation funktionelle Störungen der Organe hervorruft, die sich auch auf den Kallikreinhaushalt und eine Entspeicherung von KTS auswirken. Ein Aderlass von 500 ml Blut bei einem gesunden Hund rief jedenfalls weder kurz nach der Blutentnahme noch an den folgenden Tagen KTS-Veränderungen hervor. Dieser Befund zeigt wiederum, dass der Organismus trotz des durch den Aderlass bedingten, hohen KTS-gen-Verlustes und der auf den Aderlass

folgenden Verdünnung des Serums in verstärktem Masse KTS-Schwankungen auszugleichen vermag.

Gegen die Funktion der Milz im Kallikreinstoffwechsel ausschliesslich als Speicher für KTS sprechen aber die bei drei Hunden über eine unerklärbar lange Zeit erniedrigten KTS-Befunde, die ganz im Gegensatz zum klinischen Befinden der Hunde standen. Es liegt daher nahe, eine Bedeutung der Milz im Zusammenhang der Bildung bzw. des Umbaues einer Vorstufe des KTS-gens zu suchen. Hierfür bieten neuere Untersuchungsergebnisse der Milzphysiologie einige Anhaltspunkte. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu erwähnen, dass Studien über die Milzphysiologie in der Hauptsache nur möglich waren nach Wegfall einer gesunden Milz, da ein durch Krankheit verändertes Organ pathologische Funktionen ausüben kann. Daher waren auch unsere Beobachtungen des über lange Zeit pathologischen KTS bei drei Patienten, denen eine kranke Milz entfernt worden war, für die Betrachtung der Milz im Kallikreinstoffwechsel unbrauchbar.

Nach Entfernung der Milz entsteht stets eine bei anderen Operationen nicht beobachtete Granulocytose, die den Ausgangswert bis zur doppelten Höhe übertreffen und einige Wochen bis Monate anhalten kann (70, 71, 72). Sie beruht auf einer vermehrten Produktion bzw. Ausschüttung aus dem Knochenmark ins periphere Blut. Während die Granulocytose langsamer oder rascher zurückgeht, bleibt eine nach mehreren Tagen, meist erst nach 2 - 3 Wochen eintretende Lymphocytose über viele Monate, ja Jahre, bestehen (73). Tierexperimente zeigten, dass dieser Effekt nach Splenektomie durch Wegfall eines Regulationsstoffes erzielt wird, der auf humoralem Wege auf das Knochenmark wirkt (74). Daneben aber könnte die Granulocytose, wie die später einsetzende Lymphocytose, auf einen Mehrbedarf an Abwehrkräften nach Wegfall des Abwehrorganes Milz zurückzuführen sein.

Es sind neben der Wirkung auf das Knochenmark weitere "Fernwirkungen" der Milz bekannt geworden. Umfangreiche Untersuchungen über die humorale Wirkung der Milz auf den Herzstoffwechsel zeigten auffallende Beziehungen der Milz zum Herzmuskel (75, 76, 77). Daneben wurden antagonistische Wechselbeziehungen zwischen Milz und Organen der inneren Sekretion beobachtet, wie der Schilddrüse, der Hypophyse, den Keimdrüsen und dem Thymus (74). Derartige Leistungen der Milz werden aber nicht durch Stoffe hervorgerufen, die als Hormone angesehen werden können, sondern durch Substanzen des reticuloendothelialen Systems, zum Teil vom Charakter der Antikörper. Diese bisher nicht isolierten Substanzen regulieren die Verhältnisse verschiedener Organe und ihrer Funktionen zueinander.

Die Milz beherbergt etwa 1/4 des reticuloendothelialen Systems (RES) und ist damit auch ein Abwehrorgan. Diese Funktion erfüllt sie durch Bildung von Lymphocyten und Makrophagen, vor allem jedoch durch die Bildung von Antikör-

pern sowie durch ihre Speicherfähigkeit. Nach Splenektomie ist oft eine vorübergehende Abwehrschwäche gegen Infektionen zu beobachten.

Zahlreiche Funktionen der Milz als Kreislauforgan und als wichtiger Bestandteil des RES sind nach ihrem Ausfall nur vorübergehend gestört. Dies lässt sich daraus erklären, dass die Milz nur einen Teil des RES und des lymphatischen Gewebes beherbergt, und dass nach Milzverlust aufgetretene Regulationsstörungen vom übrigen RES und von anderen Organen ausgeglichen werden können. Es wird also der Milzverlust nach einer Übergangszeit voll kompensiert.

Die allgemein zu beobachtende Übergangszeit bis zum Ersatz der verlorengegangenen Milzfunktionen zeichnet sich auch im Bild des KTS bei Hunden nach Splenektomie ab. Dieses wird aber, wie wir zeigen konnten, nicht durch den Eingriff selbst und durch ein kompliziertes klinisches Bild hervorgerufen, sondern hängt ursächlich mit dem Wegfall des Organes zusammen. Wenn wir oben feststellen konnten, dass wichtige Funktionen der Milz durch noch unbekannte Substanzen des RES erfüllt werden, liegt es nahe, eine mögliche Bildung von KTS-gen in der Milz in die Zusammenhänge solcher Leistungen des Organes zu bringen. Solange diese Funktionen der Milz nicht kompensiert sind, bleiben auch die KTS-Werte erniedrigt.

Da das RES in der Milz einen so grossen Platz einnimmt, rückt die Frage näher, ob nicht allgemein ein Zusammenhang besteht zwischen dem Funktionszustand des RES und der KTS-gen-Entstehung. Die Beobachtung, dass Leukämien, Lymphogranulomatosen, Scharlach-Anginen und Typhus mit erhöhten KTS-Werten einhergehen, veranlasst auch M. M. FORELL, einen Zusammenhang zwischen blutbildendem bzw. reticuloendothelialem System und KTS zu vermuten (78).

Nach REIN und SCHNEIDER wird Fibrinogen hauptsächlich in der Leber gebildet; daneben sind aber auch Milz und Knochenmark, also wohl das gesamte RES zur Fibrinogenbildung befähigt (79). Diese Erfahrung weist auf Leistungen des RES innerhalb des Eiweisshaushaltes des Organismus hin, in welchen nach den bisherigen Kenntnissen auch das Kallikrein einzubeziehen ist. Auch unter diesen Gesichtspunkten wäre ein Zusammenhang zwischen KTS-gen-Bildung und RES denkbar.

Die Kenntnisse über das RES selbst und über Funktionen von Organen innerhalb dieses Systems, wie der Milz, reichen aber bei weitem nicht aus, um aus den beschriebenen Beobachtungen irgendwelche festen Schlüsse ziehen zu können.

Pankreatektomie

Die Operation der totalen Pankreatektomie ist beim Hund sehr schwierig und setzt genaue Kenntnis der Anatomie voraus.

Das blass-fleischrote Pankreas des Hundes liegt in der Form einer U-förmigen Schleife mit zwei beckenwärts gerichteten Lappen dorsal vom Duodenum (69, 80). Man bezeichnet den Teil des Pankreas, der der Pars cranialis des Duodenums an-

liegt, als Mittelstück, Corpus pancreatis, den nach links hinausragenden Lappen als Lobus sinister (Pankreasschwanz) und den nach rechts gerichteten Teil als Lobus dexter bzw. wegen seiner engen Lagebeziehung zur Pars descendens duodeni auch als Duodenalschenkel. Das Mittelstück ist ferner dadurch gekennzeichnet, dass über seinen Dorsalrand hinweg die Pfortader der Leber zustrebt. Man findet beim Hund meist zwei Ausführungsgänge. Der Ductus pancreaticus maior mündet entweder gemeinsam mit dem Gallengang oder häufiger dicht am Gallengang ins Duodenum, der Ductus pancreaticus minor 3 - 5 cm entfernt vom Gallengang. Die das Pankreas versorgenden Arterien (Arteria pancreaticoduodenalis cranialis und caudalis) entstammen der Arteria coeliaca bzw. der Arteria mesenterica cranialis. Die Venen münden in die Pfortader. Entsprechend der engen Lagebeziehung von Mittelstück und Duodenalschenkel des Pankreas zum Duodenum bestehen zahlreiche venöse Gefässverbindungen vom Duodenum zum Pankreas.

Versuchsanordnung

Bei den Operationen hielten wir uns an eine von J. MARKOWITZ vorgeschlagene Technik (81).

Operation: Eröffnung des Abdomens durch einen Medianschnitt vom Processus xiphoideus zum Nabel. Die Ileum- und Jejunumschlingen werden vor die Bauchdecken verlagert und mit körperwarmen, kochsalzdurchtränkten Bauchtüchern abgedeckt. Mobilisierung der Pars descendens des Duodenums. Nach Unterbindung sämtlicher zu- und abführenden Gefässe wird das Pankreas von seinen Adhärenzen zum Mesenterium gelöst. Das übrige Pankreas wird stumpf vom Duodenum abgetrennt. Vor allem im Bereich von Mittelstück und Duodenalschenkel werden die Ligaturen möglichst nahe an das Pankreas gelegt und so die venöse Rückstauung und Nekrose eines Duodenalabschnittes vermieden. Die Ausführungsgänge des Pankreas werden bei der schrittweisen Präparation aufgefunden und an der Stelle der Mündung ins Duodenum sorgfältig unterbunden und durchtrennt. Nach Herausnahme des Organes wird der Mesenterialrand an das Duodenum genäht. Peritonealnaht mit fortlaufendem Catgut, Bauchdeckenverschluss schichtweise mit Zwirneinzelnähten.

Zur Gewinnung von Pankreassekret kanalisierten wir während einiger Operationen den Ductus pancreaticus maior. Dabei wurde zu Beginn der Pankreatektomie der Ductus aufgesucht und an seiner Mündungsstelle ins Duodenum unterbunden. Darauf wurde der Pankreasgang umschlungen und zwischen den beiden Ligaturen incidiert. In das freiliegende Lumen des Ductus schoben wir dann einen Polyvinylschlauch (Durchmesser 1,25 - 1,7 mm) ein und fixierten diesen mit der zweiten Ligatur so, dass das Lumen nicht eingeschnürt wurde (Abb. 10). Wenn auf diese Weise hinreichend Pankreassaft gewonnen worden war, wurde die Operation in der oben geschilderten Weise fortgeführt.

Vier Hunde überlebten den Eingriff für die Untersuchung des KTS über 6 bis 13 Wochen. Bei Hund "Karl" und "Casimir" war in einer ersten Sitzung bereits die Milz exstirpiert worden. Während der Operation erhielten die Hunde etwa 1000 ml Flüssigkeit als Dauertropf (Macrodex und Laevulose 5 %ig). Gleich nach der Operation und an den folgenden Tagen wurden Terramycin und Supracillin i.m. gespritzt. Um den Tieren hinreichend Flüssigkeit zuzuführen, wurde ständig Zuckerwasser angeboten, zum Teil auch Laevulose, Glucose und Aminosol-Glucose infundiert, letzteres, um die sehr schleppende Wundheilung zu beschleunigen. Bei Hund "Karl" und "Sixtus" trat am 5. bzw. 6. Tag p. Op. ein Platzbauch auf. Das zur Untersuchung des KTS notwendige Blut wurde den Hunden stets morgens vor Beginn der Infusionen abgenommen.

In Verbindung mit 500 ml Laevulose 5 %ig erhielten die Hunde unmittelbar nach der Operation 12 E. Altinsulin infundiert. Die weitere Dosierung von Depot-Insulin "Hoechst" wurde i.m. gespritzt und richtete sich nach den Blutzuckerwerten, die von Zeit zu Zeit kontrolliert wurden (s. Tabelle 2). Hund "Sixtus" und "Casimir" erhielten in der vierten Woche nach der Operation zwei Tage lang eine niedrige Dosis Insulin und über vier bzw. sechs Tage überhaupt kein Insulin mehr, bis das Insulin langsam wieder bis zu der Menge gesteigert wurde, auf die die Hunde eingestellt worden waren. Die Blutzuckerwerte stiegen während dieser Tage bei keinem der Hunde über 350 mg% an. Bei "Sixtus" fanden sich im Urin nur Spuren von Aceton, während bei "Casimir" die Probe stark positiv ausfiel. Als die Alkalireserve stark erniedrigt war, zeigten sich die Hunde so matt und schläfrig, dass wir wieder Insulin spritzen mussten.

Pankreasfermente erhielten die Hunde nur an bestimmten Tagen in Form von Pankreontabletten, auf die sich diese Hunde im Gegensatz zu gesunden auffallend gierig stürzten. Nach der Gabe von Pankreon schieden die Hunde annähernd normalen Kot aus, während die Faeces sonst übelriechend waren und unverdaute Nahrungsbestandteile enthielten.

Die schlechte Verdauung und Resorption der Nahrung verursachte auch eine langsam fortschreitende Gewichtsabnahme der Hunde. Hund "Emil" und Hund "Karl" hatten nach 6 Wochen 15 % bzw. 20 % ihres Gewichtes vor der Operation verloren, Hund "Sixtus" und Hund "Casimir" nach 9 Wochen 21 % bzw. 22 %. Dabei war der Gewichtsabfall während der ersten Zeit nach der Operation grösser als während der späteren Wochen, im Fall "Sixtus" und "Casimir" nämlich nach drei Wochen bereits 11 % bzw. 14 %. Dieser Gewichtsverlust unmittelbar nach der Operation hing augenscheinlich zum grössten Teil mit den Nachwirkungen des Eingriffes selbst zusammen. Als die Hunde über mehrere Tage peroral Pankreon erhielten, nahm zwar keiner von ihnen Gewicht zu, doch war die weitere Gewichtsabnahme deutlich verzögert.

Der verschlechterte Ernährungszustand der Tiere und die gewiss gesteigerte

Tage	"S I X T U S" Pankreatektomie			"E M I L" Pankreatektomie			"C A S I M I R" Pankreas-u.Milzexstirpation			"K A R L" Pankreas-u.Milzexstirpation		
	1mg	2mg	3mg	1mg	2mg	3mg	1mg	2mg	3mg	1mg	2mg	3mg
a.Op.	1,0	1,3	1,1	0,9	1,1	0,9	0,5	0,8	0,9	0,5	0,9	1,0
1.	0,2	0,2	0,3	0,3	0,4	0,5	0,3	0,4	0,5	0,5	0,7	0,7
3.	0	0,3	0,2	0,7	0,9	1,0	0,2	0,4	0,4	0,7	1,0	0,8
5.	0,6	0,6	0,4	0,2	0,5	0,4	0,4	0,4	0,6	0,5	0,6	0,7
7.	0,2	0,3	0,2	0,7	0,9	0,7	0,6	0,8	0,5	0,4	0,6	0,5
10.	0,5	0,4	0,5	0,9	0,6	0,6	0,7	0,8	0,9	0,4	1,1	1,0
13.	0,4	0,8	0,7	0,7	0,6	0,5	0,5	0,8	0,9	0,6	1,0	0,9
16.	0,5	0,6	0,8	0,9	1,0	0,8	0,8	0,9	0,8	0,6	0,7	1,1
19.	0,9	0,8	0,8	0,7	0,9	0,6	0,9	1,0	0,8	0,8	1,5	2,0
22.	0,5	0,8	0,9	0,7	0,8	0,6	0,7	0,9	1,1	1,0	1,8	2,0
30.	0,7	1,1	1,0	0,5	1,0	1,2	0,5	1,1	1,1	1,3	1,3	1,5
33.	0,7	1,1	0,9	0,7	1,0	0,6	0,5	1,0	1,0	0,8	1,3	1,1
36.	0,7	1,1	1,0	-	-	-	0,6	0,9	0,7	-	-	-
39.	0,8	0,9	0,6	-	-	-	0,8	0,9	0,8	-	-	-
44.	0,6	0,9	0,7	-	-	-	0,8	0,9	0,8	-	-	-

Tage	"S I X T U S" Pankreatektomie Bemerkung	"E M I L" Pankreatektomie Bemerkung	"C A S I M I R" Pankreas-u.Milzexstirpation Bemerkung	"K A R L" Pankreas-u.Milzexstirpation Bemerkung
a.Op.	20,8kg;GE 6,63g% Alb. 47,0% Glob. 1 2,8% 2 3,1% 3 2,6% 4 15,5% 5 14,9% 6 14,1% Infusion: 1000 ml Laev.5% 200 ml Macrodex 100 ml Gluc.20% 8 E Altins.i.v.	BZ 70mg%;GE6,75g% 16,8kg Alb. 48,4 Glob. 1 2,9 2 10,9 3 21,6 4 16,2 Infusion: 1000 Laev. 250 Macrodex 12 E Altins.i.v.	15,7kg;GE 6,3 g% Alb. 36,9 Glob. 1 3,02 2 19,75 3 18,43 4 21,7 Infusion: 500 Gluc. 250 Macrodex 12 E Depot 100 Gluc.20%	BZ70mg%;GE 6,30g% 15,2 kg Alb. 46,9 Glob. 1 1,6 2 12,5 3 21,9 4 17,1 Infusion: 500 Gluc. 500 Laev. 250 Macrodex 12 E Altins.i.v.
1.	BZ 270 mg% 1500 Laev. 150 Gluc.20% 12 E Altins.i.v.	BZ 145 mg% 12 E Depotins. 500 Laev.	20 E 100 Laev.20% 50 Gluc.20%	BZ 349; m.12 E a. 6 E 500 Aminosolgluc.
3.	BZ 336 mg% 100 Laev.20% 200 Gluc.20% 20 E Altins.i.v. 12 E Depot m.u.a.	Ileus! 1ml Prostigmin im. 12 E Depot 500 Aminosolgluc. 50 Laev.40%	BZ 289; 10 E	BZ 162; 6 E 14 kg
5.	16 E Depot 500 Aminosolgluc.	BZ 211; 12 E 16,5kg; Ileus!	BZ 310; 20 E	Platzbauch! BZ 288; 6 E
7.	6.Tag:Platzbauch! BZ 197; 10 E 300 Aminosolgluc. 500 Invertz.	BZ 161; m.6 E a.6 E Stuhlgang!	BZ 329; 20 E	5.Tag: hypoglykäm.Schock! m.6 E a.6 E
10.	BZ 300; m.12 E a. 8 E GE 5,5 g% 500 Aminosolgluc.	BZ 241; m.6 E a.6 E	BZ 316; 24 E	13,8 kg; m.6 E a.6 E 500 Aminosolgluc.
13.	BZ 105; 20 E 1000Aminosolgluc.	15,2kg; m.6 E a.6 E	BZ 260; 20 E GE 6,14 g%	m.6 E a.6 E
16.	BZ 172; 12 E	m.6E a.6E	BZ 215; 20 E	13,2 kg; 12 E GE 5,05g%
19.	19kg; 12 E 500 Aminosolgluc.	m.u.a.6 E GE 6,43g%	BZ 324; m.20 E a. 6 E	10 Tabl.Pankreon 12 E
22.	21.Tag: hypoglykäm.Schock BZ 219; 12 E	21.Tag: 10 Tabl.Pankreon 12 E	13,5kg; 24 E	10 Tabl.Pankreon 12 E
30.	29.Tag: 10 Tabl.Pankreon BZ 189 5 E	12 E 15,2kg	29.Tag: 10 Tabl.Pankreon Alkalireserve: 50,84 Vol.% CO_2 5 E	12 E
33.	m.u.a.5 E Alkalireserve: 45,74 Vol.%CO_2 (Plasma)	12 E	ab 32.Tag k.Ins.! BZ 327;Aceton im Urin stark pos.! Alkalireserve: 42,67 Vol.% CO_2	12 E
36.	1.Tag ohne Ins. BZ 344 Alkalireserve: 42,41Vol.%CO_2	12 E	Kein Insulin! 13 kg 34.Tg.Alkalires. 34,17 Vol.% CO_2	12 E
39.	BZ 336 kein Insulin 38.Tag: 20,8kg;GE 5,0g% Alb. 50,0 Glob. 1 2,09 2 6,65 3 1,19 4 1,09 5 13,7 6 9,23 7 5,95 8 10,0	12 E 19.Tag: GE 6,43g% Alb. 41,6 Glob. 1 1,75 2 3,08 3 8,43 4 7,5 5 19,64 6 17,8	15 E 34.Tag: GE 5,63g% Alb.53,02 Glob. 1 6,28 2 11,65 3 4,23 4 10,83 5 13,99	12,2 kg; 12 E 59.Tag: Alb. 51,4 Glob. 1 4,8 2 11,8 3 5,5 4 12,4 5 14,1 Rest-N: 36 mg%
44.	17kg; m.6 E a.4 E	14,3kg; 12 E	12,8 kg; 20 E	12 E

TABELLE 2 : KTS und klinische Angaben nach Pankreatektomie bzw. Pankreas-u.Milzexstirpation

Gluconeogenese, die durch das Fehlen der Pankreasfermente bzw. den nach Insulinzufuhr nur künstlich regulierten Zuckerstoffwechsel bedingt sein mussten, drückten sich auch in den Werten des Gesamteiweisses und der Elektrophorese mehr oder weniger deutlich aus (s. Tabelle 2). Wir verglichen unsere Werte mit in neueren Arbeiten über Hundeelektrophoresen angegebenen Normalwerten (82, 83, 84). Wenn sich das Gesamteiweiss auch noch mehrere Wochen nach der Operation annähernd in der Schwankungsbreite normaler Werte von 5, 6 $\pm$ 0, 7 g% hielt, so waren diese Werte dennoch gegenüber den Ausgangswerten deutlich erniedrigt. Die Albumine zeigten keinen einheitlichen Abfall innerhalb der grossen Schwankungsbreite normaler Werte von 33 - 56 %. Für die Elektrophoresen der Globuline bei Hunden werden in der neueren Literatur 7 oder sogar 8 Fraktionen angegeben (83, 84). Es gelang uns mit der üblichen klinischen Methodik nur teilweise, so viele Fraktionen zu trennen. Ein einheitliches Verhalten der Globuline liess sich bei den pankreatektomierten Hunden nicht beobachten; wiederholt fielen aber nach der Operation angestiegene Werte auf.

Das Verhalten des KTS der pankreatektomierten Hunde, in folgendem geschildert, und Angaben über Gewicht, Blutzucker, Insulinzufuhr, Alkalireserve, Gesamteiweiss, Elektrophoresen, infundierte Flüssigkeiten, Verabreichung von Pankreon und gegebenenfalls anderen Medikamenten sowie weitere Bemerkungen über die Tiere sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Von den vier untersuchten Hunden starb Hund "Emil" im Koma hepaticum, die übrigen Hunde wurden nach Beendigung der Untersuchungen getötet. Abgesehen von der fortgeschrittenen Kachexie war ihr Allgemeinzustand noch recht zufriedenstellend.

Das Verhalten des KTS

Das vor der Operation normale KTS fiel bei allen Hunden postoperativ auf ein niedrigeres Niveau ab, ohne dass sich das Verhältnis der mg-Werte zueinander deutlich veränderte. Dieses Bild zeigte sich jedoch nur innerhalb der kritischen postoperativen Phase. Während dieser Zeit waren die Tiere in sehr bedenklichem Allgemeinzustand; sie frassen nicht und mussten durch Infusionen künstlich ernährt werden. Bei Hund "Emil" traten am 3., 4., 5. und 6. Tag vorübergehend Ileuserscheinungen mit häufigem Erbrechen auf, Hund "Karl" und Hund "Sixtus" bekamen am 5. bzw. 6. Tag einen Platzbauch und mussten erneut operiert werden.

Wie aus der Tabelle 2 und den Abbildungen 11 und 12 deutlich zu ersehen ist, näherte sich das KTS nach der kritischen Zeit, die je nach Schwere der Komplikationen 5 bis 12 Tage dauerte, sehr schnell wieder normalen Werten, obwohl in allen Fällen, insbesondere bei den Hunden, die ein zweitesmal hatten operiert werden müssen, schwere eitrige Wundinfektionen aufgetreten waren, die nur sehr langsam verheilten. Bei Hund "Karl" stieg 14 Tage nach der Operation das KTS in allen Werten über die Norm an. Das Gesamt-KTS zeigte sich in den 2 mg- bzw. 3 mg-Werten und lag um 2 K.E./ml Serum.

Bei Hund "Casimir" verfolgten wir auch die Zeitkurve des KTS (s. Abb. 17, obere Kurve). Diese unterscheidet sich nicht von der eines normalen Serums. Die unterschwellige Trypsinmenge 1 mg legt verzögert ein KTS frei, das über lange Zeit konstant erhalten bleibt. Als die optimale Trypsinmenge entwickeln 2 mg Trypsin das Gesamt-KTS, das nach etwa 10 Minuten sein Maximum erreicht und erst nach 50 bis 60 Minuten langsam wieder abnimmt. Das Gesamt-KTS wird zwar schon nach einer Minute ebenfalls durch 3 mg Trypsin freigesetzt, es zeigt sich aber im weiteren Verlauf der abfallenden 3 mg-Kurve, dass dieses KTS durch den Trypsinüberschuss schnell zerstört wird.

Durch zu grosse Insulingaben sahen wir bei den Hunden wiederholt hypoglykämische Schockzustände, die durch intravenöse Traubenzuckerinjektionen sofort beseitigt werden konnten. KTS-Veränderungen in diesem Zusammenhang konnten wir nicht beobachten.

Ebensowenig wandelte der völlige Insulinentzug bei Hund "Sixtus" und Hund "Casimir" das Bild des normalisierten KTS, solange es den Hunden gut ging (Abb. 11 und 12). Erst am 4. bzw. 6. Tag ohne Insulin fiel das Gesamt-KTS etwas ab, was wir mit der zunehmenden Acidose und dem benommenen, schlechten Zustand der Hunde in Zusammenhang bringen zu können glaubten.

Das Kallikrein im Pankreassaft

Bei 5 Hunden konnten wir nach der Kanalisierung des Ductus pancreaticus maior geringe Mengen reines Pankreassekret gewinnen. Bei der Testung stellten wir fest, dass im Pankreassekret Kallikrein in aktiver Form vorliegt (Abb. 13). Wir fanden 1 - 5 K.E./ml Sekret; das waren etwa 10 % des gesamten im Pankreassekret vorhandenen Kallikreins.

Um die Pankreassekretion anzuregen, spritzten wir bei einem Hund s.c. 1 ml (0,25 mg) Doryl. Die Austestung des auf diese Weise gewonnenen Sekretes zeigte, dass der Gehalt an aktivem Kallikrein angestiegen war. Sie erbrachte jetzt 6,7 K.E./ml Sekret und nach erneuter Injektion von 1 ml Doryl 10 K.E./ml Sekret. Nach längerer Aufbewahrung desselben Sekretes bei -20° Celsius war der Anteil an aktivem Kallikrein zunächst auf 20 K.E./ml und später auf 33,3 K.E./ml angestiegen. Wir führten dieses Ergebnis auf eine Freilegung von inaktivem Kallikrein zurück, die durch autolytische Prozesse - selbst bei -20° Celsius - innerhalb des fermentreichen Pankreassekretes hervorgerufen worden sein musste.

Nach 3 Minuten langem Aufkochen des durch Doryl gewonnenen Sekretes war die blutdrucksenkende Wirkung aufgehoben. Diese Probe bewies, dass die gesteigerte Blutdrucksenkung des Pankreassaftes nach Dorylinjektion auf einer Mehrproduktion an Kallikrein beruhte.

Bei der Freisetzung des im Pankreassekret vorhandenen inaktiven Kallikreins,

des Kallikreinogens, stellten sich als optimale Trypsinmenge 2 mg heraus. Wir fanden auf diese Weise 10 Minuten nach Trypsinzusatz in normalem Sekret 20 Kg.E./ml, im Sekret nach der Injektion von 1 ml Doryl 43, 5 Kg.E./ml und nach erneuter Injektion von 1 ml Doryl 46, 9 Kg.E./ml (Kg.E. bedeutet: Kallikreinogen-Einheiten). Also war auch inaktives Kallikrein durch Doryl vermehrt sezerniert worden.

In der Abbildung 13 finden sich in der Carotisdruckkurve eines Hundes die verschiedenen Testungen, aus denen sich die angegebenen Werte ergaben.

Bei der Untersuchung der Zeitkurve des Kallikreinogens im Pankreassekret zeigte sich, dass die durch 1 mg und 2 mg jeweils optimal freizusetzende Menge Kallikrein erst nach 10 Minuten erscheint, nach 60 Minuten aber noch vorhanden ist. Mit 3 mg Trypsin tritt ein maximaler Kallikreinausschlag zwar schon nach 5 Minuten auf, er entspricht aber, genauso wie der durch 1 mg Trypsin hervorgerufene, nicht der Höhe des 2 mg-Ansatzes. Nach 60 Minuten ist das durch 3 mg freigelegte Kallikrein teilweise wieder zerstört (Abb. 14).

Das Kallikrein im Pankreashomogenat

Es wurden 7 Bauchspeicheldrüsen auf ihren Gehalt an Kallikrein und Kallikreinogen sowie das pharmakologische Verhalten dieses Kallikreins untersucht. Die Organe waren bei -20° Celsius aufbewahrt worden. Das Pankreasgewebe wurde bei 0° Celsius mit destilliertem Wasser im Verhältnis 1 : 5 homogenisiert und zentrifugiert; die überstehende Flüssigkeit wurde dann, 1 : 10 mit Aqua destillata verdünnt, verwendet.

Nach der Injektion einer bestimmten Menge der überstehenden Flüssigkeit des Homogenates beobachteten wir eine Blutdrucksenkung, die, auf frisches Pankreasgewebe umgerechnet, 4, 5 - 10 K.E./g Gewebe entsprach. Hierbei ist allerdings die Menge Kallikreinogen miterfasst, die trotz der Aufbewahrung der Organe bei -20° Celsius und bei der Herstellung der Homogenate durch autolytische Prozesse aktiviert wird.

Für die Freilegung des Kallikreinogens im Pankreashomogenat spielt die zu inkubierende Trypsinmenge keine wesentliche Rolle. Wie die Zeitkurve zeigt, wird im 1 mg-Ansatz etwa 17 Minuten und im 2 mg-Ansatz 10 Minuten nach Trypsinzusatz die maximale Kallikreinmenge aus dem Homogenat freigelegt. Diese schwankt zwischen 60 und 100 K.E./g Gewebe. Es überwiegt aber gleich nach Erreichen des Gipfelpunktes der Kallikreinfreilegung die langsame Zerstörung des Kallikreins, die sich in einem langsamen Abfall der Kurve äussert, wobei die Kurve der 2 mg-Ansätze gegenüber derjenigen der 1 mg-Ansätze steiler abfällt (Abb. 14).

Es wurden auch die Bauchspeicheldrüsen zweier Hunde homogenisiert, deren Pankreas nach der Exstirpation durchströmt worden war: nachdem das Pankreas nach

Unterbindung sämtlicher zu- und abführenden Blutgefässe herausgenommen worden war, wurden in die vier Hauptstämme Polyvinylschläuche eingebunden und das Gefässystem mit Periston ausgewaschen, bis auf der venösen Seite klare Flüssigkeit austrat.

Das Homogenat zeigte zwar einen etwas verminderten aktiven Kallikreingehalt, das durch Trypsin freilegbare Kallikreinogen lag aber auch hier in der Schwankungsbreite von 60 - 100 K.E./g Gewebe.

Besprechung der Ergebnisse

Die von E. WERLE publizierten Untersuchungsergebnisse des Pankreasfistelsekretes und Pankreashomogenates (32, 35) konnten bestätigt werden. Durch die ergiebigere Methodik der Spaltung von Kallikreinogen durch Trypsin war es jedoch möglich, grössere Mengen Kallikrein vor allem aus Pankreassekret freizusetzen.

Unbekannt war bisher aber der Befund, dass Injektionen von Doryl - und vielleicht auch anderer Pharmaca mit längerer Acetylcholinwirkung - das Pankreas nicht nur zu einer vermehrten Sekretion anregen, sondern auch den Anteil von aktivem und inaktivem Kallikrein im Sekret zu steigern vermögen.

Für den Verlauf des KTS nach Pankreatektomie ist es unwesentlich, ob die Milz in einer ersten Sitzung mehrere Wochen vor der Pankreasoperation bereits entfernt worden war und sich das daraufhin veränderte KTS wiederum normalisiert hatte. Der Versuch, Hunden mit dem Pankreas gleichzeitig die Milz herauszunehmen, scheiterte wiederholt an der mangelnden Widerstandskraft der Tiere.

Die Beobachtungen von WERLE und FORELL (33, 34, 39), dass sich die Konzentration des Kallikreinogens im Plasma von Ratten nach Pankreatektomie nicht verändert, vermochten die über lange Zeit systematisch durchgeführten KTS-Untersuchungen bei Hunden nach Pankreasexstirpation zu bestätigen. So wirkt sich der Verlust der Bauchspeicheldrüse auf das KTS des Hundes nur insofern und so lange aus, als das Tier durch den schweren Eingriff in seinem klinischen Befinden mehr oder weniger stark beeinträchtigt wird. Nach Ablauf dieser klinischen Krise ist ein normales KTS zu beobachten. Dieses wird in seiner Beschaffenheit auch nicht durch Insulinentzug oder durch Insulinüberangebot beeinflusst.

Die KTS-Befunde schliessen das Pankreas als wichtige Quelle des KTS aus. Unter normalen Bedingungen erscheint es aber durchaus möglich, dass das Pankreas dem Serum Kallikreinogen beisteuert.

Das Vorkommen sehr grosser Mengen inaktiven Kallikreins deutet auf die Möglichkeit hin, dass dem Pankreas neben der Aufgabe der Bildung von Kallikreinogen eine Bedeutung als Kallikreinogen-Depot zukommt. Der Organismus könnte sich dieses Depots bedienen, indem er es bei Kallikreinbedarf entspeichert bzw. bei Überangebot aus anderen Bildungsstätten füllt. Für eine solche Funktion des

Pankreas könnte die Beobachtung sprechen, dass nach Verlust des Pankreas bei Hund "Karl" das KTS nicht mehr richtig "einreguliert" wurde und einige Zeit nach der Operation über die Norm anstieg.

Um die Vermutung, das Pankreas sei ein Kallikreinogen-Depot, vielleicht stützen zu können, punktierten wir bei vier Hunden während der Operation arterielle und venöse Gefässe des Pankreas. Die KTS Untersuchung zeigte, dass nur bei einem Hund der 1 mg-Wert des venösen Blutes gegenüber dem arteriellen Blut erhöht war, alle übrigen Werte aber annähernd gleich ausfielen, obwohl bei drei Hunden das Gesamt-KTS schon während der Operation peripher abgefallen war. Die Auswertung der Pankreashomogenate von Organen, deren Gefässsystem während der Operation mit Periston durchströmt worden war, bestätigte auf der Gegenseite, dass keine wesentlichen Mengen Kallikreinogen aus diesen Organen entspeichert worden waren. Es ist dabei allerdings wie bei den Milzbefunden fraglich, ob nicht das Pankreas durch die Operation funktionell so gestört werden kann, dass vorübergehend kein Kallikreinogen vermehrt ins Blut abgegeben wird. Wie die Untersuchungsbefunde des Pankreassaftes nach Dorylinjektion zeigen, besitzt das Organ aber jedenfalls exkretorisch die Fähigkeit, nicht nur die Menge des Sekretes, sondern auch die Konzentration sowohl des aktiven wie auch des inaktiven Kallikreinanteiles zu verändern.

Die wesentliche Funktion des Pankreas im Kallikreinstoffwechsel dürfte auf seiner exkretorischen Wirkung beruhen. Inwieweit der Pankreassaft Einfluss auf die Kallikreinogenbildung im Darm haben könnte, wird unten mit weiteren Untersuchungen beschrieben. Die gleichzeitige Zunahme der Kallikreinkonzentration bei einer Steigerung der Menge und Fermentkonzentration des Pankreassaftes lässt jedenfalls eine Aufgabe des Kallikreins bei der Verdauung wahrscheinlich werden. Diese Aufgabe kann das Kallikrein durch Verbesserung der Durchblutung und Anregung der Motorik des Darmes und damit durch Begünstigung der Resorption der Nahrungsstoffe erfüllen.

Kanalisierung des Ductus thoracicus

Um die Lymphe auf Kallikrein zu untersuchen, kanalisierten wir bei mehreren Hunden den Ductus thoracicus. Ausschlaggebend für die Operation war die Kenntnis über den anatomischen Verlauf und mögliche Variationen dieses Ganges.

Der im linken präkardialen Brustabschnitt gelegene Endteil des Ductus thoracicus des Hundes läuft mit schwacher S-förmiger Krümmung in der präkardialen Mittelspalte zwischen der Speise- und Luftröhre einerseits und der Arteria subclavia sinistra andererseits schräg kranioventral (30). Er mündet am kranialen Ende der linken ersten Rippe entweder in das Ende der Vena cava cranialis an der Stelle, wo diese die beiden Jugularvenen abspaltet, oder etwas weiter herzwärts in die Vena cava cranialis oder etwas weiter kopfwärts in die Vena iugularis sinistra. In diesem

Abschnitt kommen Teilungen des Ductus thoracicus und Anastomosenbildungen vor. Meist ist das Endstück des Ductus thoracicus an der Mündung ampullenartig erweitert, es kann sich aber auch an der Mündung selbst wieder verengern.

Versuchsanordnung

Es wurde bei 3 normalen Hunden und bei einem Hund nach vorausgegangener Pankreatektomie und Milzexstirpation (Hund "Casimir") der Ductus thoracicus kanalisiert. Die Tiere wurden nach dem Eingriff getötet; daher wurde die Operation unsteril durchgeführt.

Operation: Wir führten einen langen Hautschnitt entlang der Vena iugularis externa sinistra zwischen Brust und linker Vorderpfote. Aufsuchen der Stelle, wo die Vena iugularis externa in die Vena iugularis communis einmündet. Wegen der geschilderten Variationen der Einmündung und Aufteilung des obersten Abschnittes des Ductus thoracicus eröffneten wir sodann den Thorax über dem Oberlappen der linken Lunge. Hier wurde der Ductus zwischen Speise- und Luftröhre sichtbar und unter vorsichtiger Präparation seiner Aufzweigungen bis zur Einmündung in die Vene verfolgt. Da der Ductus thoracicus sofort kollabiert, wenn er incidiert wird, kanalisierten wir ihn von seiner Einmündungsstelle in die Vene. Wir unterbanden die Vene also oberhalb und unterhalb der Einmündungsstelle. Durch die Lymphstauung dehnt sich der Ductus. Dann incidierten wir die Vene und schoben einen Polyvinylschlauch (Durchmesser 1,7 mm) vorsichtig durch die Einmündungsstelle und die Ampulle in den Ductus vor (Abb. 15). Je nach Aufteilung des Ductus thoracicus in seinem unteren Brustabschnitt konnten wir den Katheter bis in die Bauchregion vorschieben.

Nachdem zunächst blutige Flüssigkeit abtropfte, gewannen wir dann eine klare, milchig-gelbliche Lymphe. Die Menge der über eine längere Zeit abfliessenden Lymphe verhielt sich unterschiedlich. Wie wir wiederholt beobachteten, tropfte die Lymphe bei ein und demselben Hund in grösseren und kleineren Schüben aus dem Katheter ab. Falls der Katheter gut lag und der Lymphabfluss nicht durch auftretende Coagula gestoppt wurde, war es möglich, in ein bis zwei Stunden bis zu 100 ml Lymphe aufzufangen, welche fraktioniert gesammelt wurde.

Das Kallikrein der Lymphe

Spritzten wir einem Testhund intravenös gesteigerte Mengen Lymphe, so waren keine Veränderungen der Carotisdruckkurve zu beobachten. Dagegen fiel der Blutdruck aber deutlich ab, wenn wir eine bestimmte Menge Lymphe vor der Injektion mit Trypsin versetzten. Diese blutdrucksenkende Wirkung wurde aufgehoben, so oft wir die Lymphe vor Trypsinzusatz 3 Minuten lang kochten.

Aus den Beobachtungen ist zu schliessen, dass in der Lymphe Kallikrein in inaktiver Form, also Kallikreinogen, vorliegt.

Zur Freilegung und quantitativen Bestimmung des Kallikreinogens der Lymphe versetzten wir wie bei Serumansätzen je 1 ml Lymphe mit 1 mg, 2 mg bzw. 3 mg Trypsin. Spritzten wir die Ansätze dann 20 bis 40 Minuten nach Trypsinzusatz einem Testhund, so stellte sich folgendes heraus: Die Trypsinmenge, die zu maximalen Kallikreinausbeuten befähigt war, schwankte bei allen Hunden in den zahlreichen Lymphproben, die über verschiedene Zeitabstände in Reagenzgläsern gesammelt worden waren, zwischen 1 mg und 2 mg. Diese optimale Trypsinmenge rief eine Blutdrucksenkung hervor, die 0,9 - 1,4 K.E./ml Lymphe entsprach. In einigen Lymphproben desselben Hundes konnte die maximale Kallikreinmenge - wir wollen sie das "Gesamt-Kallikrein" der Lymphe nennen - durch 1 mg Trypsin freigelegt werden; dabei enthielten die 2 mg- und 3 mg-Ansätze keine blutdrucksenkende Komponente. In anderen Lymphproben konnten dagegen die 2 mg-Ansätze noch grössere Kallikreinausschläge als die 1 mg-Ansätze hervorrufen und damit das Gesamt-Kallikrein der Lymphe aufweisen. Jedenfalls aber fielen die 3 mg-Werte gegenüber den 2 mg-Werten ab oder waren in Übergangsfällen überhaupt nicht mehr zu testen, wenn die 2 mg-Werte gegenüber den 1 mg-Werten erniedrigt waren.

Der Vergleich mit dem zu gleicher Zeit peripher entnommenen Blut ergab bei zwei normalen Hunden sowie bei dem pankreas- und milzlosen Hund keinen deutlichen Unterschied in der Kallikreinogenkonzentration des Serums zur Lymphe (Abb. 16). Das Gesamt-KTS bewegte sich hier in den Grenzen von 0,9 - 1,3 K.E./ml Serum. Bei dem vierten Hund aber stellten wir sowohl vor der Operation als auch während der Operation ein deutlich erhöhtes Gesamt-KTS von 2,0 K.E./ml Serum fest (Tabelle 3).

Die Kallikreinogenbefunde der Lymphe des pankreas- und milzlosen Hundes zeigten also keine Unterschiede zu denen von normalen Hunden.

Hund	LYMPHE K.E./ml				SERUM K.E./ml			
	1mg	2mg	3mg	Bemerkung	1mg	2mg	3mg	Bemerkung
"SOPHUS"	0,7	0,8	0,8	Fraktion Nr. 2	1,1	1,7	1,3	v. OP.
	1,0	0,6	0,4	Fraktion Nr. 5	1,3	0,8	0,8	b. OP.
"IVAN"	0,9	0	0	Fraktion Nr. 1	1,0	1,1	1,3	v. OP.
	1,1	0,8	0	Fraktion Nr. 7	1,1	0,9	0,7	b. OP.
	1,0	1,4	0,8	Fraktion Nr. 13				
"ARTUR"	1,2	0,8	0	Fraktion Nr. 1	1,4	2,1	1,1	v. OP.
	1,2	0,5	0,4	Fraktion Nr. 2	1,2	2,0	1,6	b. OP.
	1,2	1,1	0,6	Fraktion Nr. 3				
"CASIMIR" (Milz-u. Pankreas-exstirp.)	0,5	1,0	0,8	Fraktion Nr. 3	0,3	0,8	0,9	v. OP.
	0	0	0	Fraktion Nr. 7 n. Prostigmin	0,4	0,9	0,7	b. OP.
	0	0	0	Fraktion Nr. 9 n. Prostigmin	0,4	0,8	0,7	b. OP. n. Prostigmin

TABELLE 3: KALLIKREIN AUS LYMPHE UND SERUM

Verfolgten wir nun den Verlauf der Zeitkurve des Kallikreins der Lymphe, d.h. testeten wir das Kallikrein der Lymphe in verschiedenen Zeitabständen über die Dauer von einer Minute bis zu einer Stunde nach Trypsinzusatz, so ergab sich aus dem Vergleich mit der Zeitkurve des gleichzeitig entnommenen Serums eine noch grössere Ähnlichkeit des Kallikreinogens der Lymphe mit dem des Serums.

Wie aus Abb.17 hervorgeht, erweist sich die Trypsindosis von 1 mg sowohl für die Lymphe als auch für das Serum als unterschwellig. Es wird durch die entsprechenden Ansätze über lange Zeit eine konstant bleibende Blutdrucksenkung hervorgerufen. Durch 1/2 mg Trypsin wird aus Lymphe sehr langsam ein Kallikrein freigelegt, das wiederum die Höhe des durch 1 mg freigesetzten Kallikreins nicht erreicht, für sich aber konstant erhalten bleibt. Als optimale Trypsindosis stellen sich für Lymphe und Serum 2 mg heraus. Über lange Zeit wird eine maximale Kallikreinmenge, das Gesamt-Kallikrein der Lymphe, freigesetzt. Im weiteren Verlauf der 2 mg-Kurve macht sich beim KTS früher als bei der Lymphe die allmählich überwiegende Zerstörung des Kallikreins durch das Trypsin bemerkbar. Ein für Lymphe und Serum gleiches Bild erhalten wir wiederum bei der Kallikreinfreilegung durch 3 mg Trypsin. Schon nach einer Minute zeigen sich maximale Kallikreinausschläge; dann aber überwiegt die Zerstörung des Kallikreins durch den Trypsinüberschuss die Freilegung deutlich, und die Werte nähern sich zwischen 20 und 40 Minuten nach Trypsinzusatz den 1 mg-Werten.

Abweichend von dem beschriebenen Bild verlief die Zeitkurve anderer Lymphproben. Hier erwies sich 1 mg Trypsin als optimale Trypsinmenge und legte über mehr als eine Stunde das Gesamt-Kallikrein der Lymphe frei. Durch 2 mg Trypsin wurde zwar das Gesamt-Kallikrein zunächst ebenfalls freigesetzt, jedoch überwog nach 25 Minuten die Zerstörung des Kallikreins so deutlich, dass sich die Kurve sehr schnell wieder der Abszisse näherte. Dieses Verhalten erklärte also die oben beschriebene Beobachtung, dass durch 2 mg und 3 mg Trypsin aus einem Teil der Lymphproben, 20 bis 40 Minuten nach Trypsinzusatz getestet, im Vergleich zu den 1 mg-Werten weniger oder überhaupt kein Kallikrein mehr freizusetzen war.

Während sich das beschriebene Bild des Kallikreins der Lymphe, 20 bis 40 Minuten nach Trypsinzusatz getestet, bei den normalen Hunden nicht änderte, solange Lymphe gesammelt wurde, war bei dem pankreas- und milzlosen Hund aus den letzten Lymphproben kein Kallikrein mehr freizulegen, obwohl kurz vor dem Ende des Versuches noch Prostigmin gespritzt worden war. Das KTS des gleichzeitig entnommenen Serums war zwar erniedrigt, gegenüber dem Wert am Anfang der Lymphgewinnung aber nicht deutlich verändert (Tabelle 3). Wir führten den zu dieser Zeit negativen Kallikreinogenbefund der Lymphe auf einen Nebeneffekt des erneuten, grossen Eingriffes zurück, dem das ohnehin in seinem Allgemeinzustand reduzierte Tier nicht gewachsen sein konnte.

Das Vorhandensein inaktiven Kallikreins in der Lymphe und seine dem KTS sehr ähnlichen pharmakologischen Eigenschaften lassen darauf schliessen, dass zwischen dem Kallikrein der Lymphe und dem des Serums enge Beziehungen bestehen. Es ist anzunehmen, dass der grösste Teil des KTS-gens dem Blut über die Lymphe zufliesst und dessen KTS-gen-Spiegel konstant aufrechterhält, obwohl fortwährend aktives Kallikrein im Harn ausgeschieden wird. Dies erklärt sich vor allem aus der grossen Menge Lymphe, die über den Ductus thoracicus der Vena cava superior zufliesst und in 24 Stunden dem gesamten Blutvolumen entspricht (81).

Wie wir feststellen konnten, finden sich in der Lymphe auch Trypsininhibitor und Kallikreininaktivator. Letzterer wurde quantitativ nicht genau bestimmt. Nach der Methode von ANSON (54) hemmten 0,2 ml unverdünnte Lymphe, 10 Minuten lang bei 37° Celsius inkubiert, 100 γ kristallisiertes Trypsin in einem Fall um 38,5 % und in drei weiteren Fällen um 62,05 bis 69,8 %; im Vergleich zu Serum, das bei einer Verdünnung im Verhältnis 1 : 10 100 γ Trypsin um 40 bis 50 % hemmt, war die Hemmung der Lymphe also geringer. Auf Grund der Beobachtungen ist anzunehmen, dass die Lymphe dem Serum ebenfalls einen wesentlichen Anteil dessen Kallikreininaktivator- und Trypsininhibitorgehaltes zuführt.

Nach E. LEHNARTZ besitzt die Lymphe grosse Ähnlichkeit mit dem Plasma. Sie enthält die gleichen Eiweisskörper wie das Plasma, so z.B. auch Fibrinogen (85). Da man das KTS-gen einer Eiweissfraktion des Serums zurechnet, verglichen wir Gesamteiweiss und Elektrophorese der untersuchten Lymphe und des entsprechenden Serums miteinander. Für die Lymphe ergab sich ein Gesamteiweiss von 4,19 g% im Vergleich zu 6,19 g% für das Serum. Die Elektrophoresen wurden nach der üblichen klinischen Methodik angefertigt und zeigten grosse Ähnlichkeit der Werte der Lymphe mit denen des Serums.

Lymphe:		Serum:	
Albumine	47,2	Albumine	52,3
Globuline		Globuline	
1	6,3	1	7,6
2	5,5	2	14,2
3	13,2	3	18,0
4	23,5	4	7,9
5	4,3		

Der verhältnismässig hohe Eiweissgehalt der Lymphe und die Kenntnis davon, dass das KTS-gen einer Eiweissfraktion des Serums zugehört, stimmen also mit der beobachteten Gleichheit des Kallikreinogens der Lymphe und des Serums überein.

Wenn auf Grund der Untersuchungsergebnisse über das Vorhandensein von Kallikreinogen in der Lymphe und dessen Übertritt ins Blut keine Zweifel bestehen können, so bleibt aber die Frage der Herkunft des Kallikreinogens der Lymphe noch

ungeklärt. Die im Vergleich zu normalen Hunden völlig unveränderten Kallikreinogenwerte der Lymphe des pankreas- und milzlosen Hundes lassen bei der hier anzustellenden Betrachtung eine Bedeutung der Milz und des Pankreas für die Herkunft des Kallikreinogens der Lymphe zurücktreten. Dabei soll die oben vertretene Meinung beibehalten werden, dass die Funktionen der Milz im Kallikreinstoffwechsel nach Exstirpation des Organes im Anschluss an eine Übergangszeit vom übrigen RES und von anderen Organen übernommen werden können.

Für die Herkunft des Kallikreinogens der Lymphe dürften vor allem die Leber und der Darm in Betracht zu ziehen sein. Inwieweit die Leber eine Rolle im Kallikreinhaushalt spielt, ist unklar. Bisher wurde in ihren Extrakten nicht mehr Kallikreinogen gefunden als ihrem Blutgehalt entspricht (39). Es wäre aber möglich, dass die Leber, wenn ihre eigene Rolle im Kallikreinhaushalt auch noch ungeklärt ist, als Teil des RES und als Glied im portalen System, dem die Milz vorgeschaltet ist, Funktionen der Milz im Kallikreinstoffwechsel nach deren Verlust übernimmt.

Ein mögliches Zusammenspiel zwischen dem Darm und der KTS-gen-Bildung wurde bereits bei der Besprechung der Ergebnisse der KTS-Untersuchungen von Patienten diskutiert. Dieses rückt um so mehr in den Vordergrund, als auf Grund der Befunde bei dem pankreaslosen Hund die Möglichkeit auszuschliessen ist, dass das Kallikrein des Pankreassaftes in der Darmwand resorbiert und als Kallikreinogen in die Lymphe abgegeben wird. Die beim pankreaslosen Hund im Vergleich zu normalen Hunden unveränderten Befunde der Lymphe machen vielmehr eine Neubildung von Kallikreinogen erforderlich. Untersuchungen über die Eiweißsynthese in der Wand des Dünndarmes unterstützen diese Überlegung.

F. HARTMANN isolierte experimentell bei Hunden eine Dünndarmschlinge und brachte in diese ein Aminosäurengemisch mit radioaktiv markiertem Methionin ein, um darauf über längere Zeit das aus der Mesenterialvene abtropfende Blut auf seinen Gehalt an markierten Eiweisskörpern zu untersuchen. Schon in den ersten 10 Minuten nach Eingabe des Aminosäurengemisches zeigen die Untersuchungsergebnisse des Autors (86, 87) den Beginn einer Serumeiweißsynthese. Nach 30 Minuten erscheinen grosse Mengen markierte Globuline, die nach Entleerung der Darmschlinge wieder abnehmen. Die Eiweißsynthese ist wahrscheinlich auf die Globuline beschränkt, wobei sowohl Alpha- als auch Beta- und Gamma-Globuline gefunden wurden.

Da bekannt ist, dass das Kallikreinogen des Serums einer Globulinfraktion angehört, bestärken die Ergebnisse der Globulinsynthese in der Wand des Dünndarms die Annahme einer Synthese von Kallikreinogen in der Darmwand, das über den Ductus thoracicus dem Serum zufliesst. Eingehender untersucht das Problem der Kallikreinogensynthese in der Darmwand A. BECK in einer Dissertationsarbeit, deren grundlegende Experimente gleichzeitig mit den Untersuchungen dieser Arbeit gemacht wurden (68).

Um ferner der Frage einer möglichen Kallikreinogenbildung im Mesenterium nachzugehen, untersuchten wir auch Extrakte von Mesenteriallymphknoten auf Kallikrein. Das hier gefundene aktive Kallikrein war möglicherweise auf Spaltung inaktiven Kallikreins durch proteolytische Fermente während der Herstellung der Homogenate zurückzuführen. Auffällig waren die Werte an inaktivem Kallikrein, die durch Freilegung mit 1 mg, 2 mg und 3 mg Trypsin ermittelt wurden und sich, ähnlich den Befunden bei Milzhomogenaten, ohne deutliche Unterschiede der verschiedenen Ansätze zwischen 2, 0 und 6, 25 K.E./g Gewebe bewegten. Diesen Befund erbrachte auch die Untersuchung des Homogenates von Mesenteriallymphknoten des pankreas- und milzlosen Hundes.

Wahrscheinlich wird also Kallikreinogen im Bereich des Darmes und Mesenteriums und vielleicht auch in der Leber gebildet. Es bleibt noch die Frage des Übertritts des neugebildeten Kallikreinogens in das Lymphsystem. Hier ist zunächst die Beobachtung von Bedeutung, dass die Lymphe nicht kontinuierlich, sondern in grösseren und kleineren Schüben aus dem kanalisierten Ductus thoracicus abfliesst. Entsprechend findet man in mehreren Lymphproben desselben Hundes, die über verschiedene Zeiträume gesammelt wurden, einmal mehr und ein anderes Mal weniger Kallikreinogen. Es ist also zu vermuten, dass das Kallikreinogen keineswegs gleichmässig in die Gewebsspalten der Bildungsstätten und damit in die Endaufzweigungen der Lymphbahnen übertritt. So ist es möglich, dass einmal die kleinste Trypsinmenge das Gesamt-Kallikrein der Lymphe freilegt, während grössere Trypsinmengen das Kallikrein schnell wieder zerstören. Ein anderes Mal aber ist die grössere Trypsinmenge erforderlich, um das Gesamt-Kallikrein der Lymphe freizulegen, und selbst ein Trypsinüberangebot vermag dieses Kallikrein nur langsam zu zerstören.

Andererseits aber kann man annehmen, dass sich das Kallikreinogen der verschiedenen Bildungsstätten, das unabhängig voneinander in wechselnder Konzentration abgegeben wird, durch verschiedene Trypsinempfindlichkeit auszeichnet. Der bei annähernd normalem KTS negative Kallikreinogenbefund der Lymphe des pankreas- und milzlosen Hundes, der bei seinem reduzierten Allgemeinzustand dem grossen Eingriff nicht mehr gewachsen schien, zeigt jedenfalls deutlich, dass die Kallikreinogenausschüttung aus den Bildungsstätten in die Lymphe stark vermindert oder sogar ganz eingestellt werden kann, während sich dies im KTS-Spiegel noch nicht bemerkbar macht.

Perorale Verabreichung von Pankreon

Versuchsanordnung

Um die Wirkung eines Pankreasfermentpräparates auf das KTS zu untersuchen, verabreichten wir 3 normalen, 2 milzlosen, 2 pankreaslosen sowie 2 pankreas- und milzlosen Hunden Pankreontabletten. Jeweils 24 Stunden nach Verabreichung des Präparates wurde den Tieren zur Untersuchung des KTS Blut abgenommen.

Bei den normalen und milzlosen Hunden dosierten wir die Menge der Pankreontabletten - das jeweilige Gewicht ist in Klammern angegeben - an den verschiedenen Tagen folgendermassen:

1. - 3. Tag ..... 15 Tabletten (3,82 g)
4. u. 5. Tag ..... 22 Tabletten (5,61 g)
6. u. 7. Tag ..... 30 Tabletten (7,65 g)
8. Tag ..... 77 Tabletten (19,63 g)

Die Tabletten wurden den Hunden vor der täglichen Mahlzeit unter eine kleine Menge Futter gemischt, das die Tiere sofort auffrassen. Im Gegensatz zu den normalen und milzlosen Hunden frassen die pankreas- wie die pankreas und milzlosen Hunde die angebotenen Pankreontabletten gierig aus der Hand. Das Pankreon hatte für diese Tiere insofern besondere klinische Bedeutung, als die Zufuhr der Pankreasfermente die schlechte Verdauung und Resorption der Nahrung so verbesserte, dass die Hunde vorübergehend ihr Körpergewicht hielten, das bis dahin kontinuierlich abgefallen war. Sie erhielten folgende Dosierung:

1. - 3. Tag ..... 10 Tabletten (2,55 g)
4. - 7. Tag ..... 20 Tabletten (5,1 g)

Das Verhalten des KTS

Normale Hunde:

Zwei normale Hunde zeigten vor der Verabreichung des Pankreons ein normales KTS. Am ersten Tag nach Pankreongabe stieg das Gesamt-KTS aber deutlich an. Dasselbe beobachteten wir bei dem dritten Hund ("Maxi") am 3. Tag nach Pankreongabe; bei ihm war das Gesamt-KTS zu Beginn des Versuches etwas erniedrigt. In allen Fällen verharrte das Gesamt-KTS über drei bzw. vier Tage auf dem höheren Niveau und fiel dann trotz Steigerung der Pankreondosis genauso plötzlich, wie es angestiegen war, auf ein normales KTS-Niveau zurück.

Wie die Zusammenfassung der KTS-Auswertung in Tabelle 4 zeigt, verhielten sich die verschiedenen mg-Werte typisch. Die 1 mg-Ausschläge waren gegenüber denen vor Pankreongabe nicht verändert. Der plötzliche Anstieg des Gesamt-KTS drückte sich in den 2 mg-Werten aus, die vorübergehend die doppelte Höhe der Ausgangswerte erreichten. Soweit 3 mg-Ansätze getestet wurden, zeigten sich auch diese Werte gegenüber normalen deutlich erhöht.

Bei Hund "Barbara" wurde am 4. und 5. Tag vorübergehend rohes Pankreasfleisch gefüttert. Das KTS hatte sich inzwischen wieder normalisiert und zeigte auch jetzt keine Veränderungen. Nachdem aber am 6. Tag erneut Pankreon verabreicht worden war, stieg das Gesamt-KTS für einen Tag wiederum in der oben beschriebenen Form an und fiel dann trotz weiterer Steigerung der Pankreondosis auf das Ausgangsniveau zurück (Tabelle 4).

Tage	"ANASTASIA" "BARBARA" "MAXI" normal			"MAXI" "KARL" Milzexstirpation		"SIXTUS" "EMIL" Pankreasexstirpation		"KARL" "CASIMIR" Milz-u.Pankreasexstirp.	
	1mg 2mg 3mg	1mg 2mg 3mg	1mg 2mg 3mg	1mg 2mg 3mg	1mg 2mg 3mg	1mg 2mg 3mg	1mg 2mg 3mg	1mg 2mg 3mg	1mg 2mg 3mg
VOR	0,9 0,8 -	1,0 0,9 -	0,6 0,5 -	0,5 0,7 0,6	0,7 0,8 0,6	0,6 0,8 0,8	0,6 0,9 0,7	1,1 1,6 1,7	0,5 0,8 0,8
1.	0,7 1,4 -	0,7 1,5 -	0,4 - -	1,3 1,4 1,1	0,5 1,1 0,8	0,8 1,0 1,0	0,7 0,8 0,6	1,0 1,7 2,0	0,5 0,8 0,6
2.	0,6 1,4 -	0,5 1,8 -	0,4 0,5 -	1,4 1,7 1,7	0,7 1,5 1,7	0,7 1,2 1,0	0,8 0,9 0,7	1,2 1,5 1,9	0,3 0,6 0,7
3.	0,7 1,2 -	1,0 1,3 -	0,9 1,3 0,8	0,3 0,5 0,6	0,7 0,9 0,7	0,7 1,1 0,9	0,6 1,1 1,0	1,0 1,8 2,0	0,4 0,7 0,8
4.	0,7 1,2 -	0,7 0,8 1,1	0,4 1,0 0,3	0,6 0,5 0,5	0,7 0,8 0,7	0,6 1,0 0,8	0,5 0,9 1,1	0,8 1,5 2,0	0,7 1,0 1,0
5.	- - -	- - -	0,6 1,3 1,4	0,5 0,8 0,7	0,5 0,8 0,7	0,8 1,1 1,0	- - -	- - -	0,7 1,0 1,0
6.	0,5 0,7 -	0,9 1,0 -	0,4 1,2 1,3	0,6 0,8 0,8	0,7 0,9 0,9	0,4 0,6 0,5	0,6 1,0 1,4	1,0 1,5 1,8	0,6 1,0 1,0
7.		0,5 1,0 2,0	0,5 0,8 1,0	0,6 0,6 0,3	0,6 0,7 0,9	0,4 0,9 0,5	0,6 0,8 0,9	1,2 1,5 1,0	0,7 1,1 1,0
8.		0,5 0,7 1,0	- - -	0,4 0,8 0,6	0,7 0,7 0,6	1,1 1,3 0,9	0,6 1,0 1,1	- 1,5 -	0,7 0,9 0,9
9.		0,3 0,4 0,7	1,0 1,2 -	- - -	- - -	0,7 0,9 0,9	0,5 1,0 1,2	1,3 1,4 1,8	
10.			- - -	- - -	- - -	0,9 1,0 0,8	0,4 0,9 0,9	1,2 1,4 1,5	
11.			0,4 1,3 -	0,7 0,8 0,8	0,7 1,0 0,9	0,7 1,1 1,0			
12.						0,8 0,9 0,9			
13.						0,7 0,9 0,9			

TABELLE 4 : KTS nach Pankreongabe

Bemerkung: doppelt eingerahmt: Zeit der Pankreongabe
schraffiert : Anstieg des KTS
--- --- : Fütterung von Pankreasfleisch
- - - : nicht getestet!

Milzlose Hunde:

Bei Hund "Karl" lag die Milzexstirpation so lange Zeit zurück, dass sich das KTS inzwischen wieder normalisiert hatte. Bei Hund "Maxi" wurde schon am 3. Tag nach Entfernung der Milz Pankreon verabreicht, als sich das Tier von der Operation gut erholt hatte und wieder gut frass. Die Auswertung des KTS ergab pathologisch erniedrigte 1 mg-, 2 mg- und 3 mg-Werte (Abb. 18).

Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, stieg das Gesamt-KTS beider Hunde am ersten und zweiten Tag nach Pankreongabe in derselben Weise wie bei normalen Hunden an. Dies war besonders aufallend bei dem KTS von Hund "Maxi". Hier zeigte sich das vorher noch pathologisch erniedrigte KTS am ersten und zweiten Tag nach Pankreongabe in allen Werten - also ausnahmsweise auch im 1 mg-Wert - über die Norm erhöht, wobei das Gesamt-KTS im 2 mg- bzw. 3 mg-Wert jeweils 1,7 K.E./ml Serum erreichte (Abb.18). Am dritten Tag aber fiel das Gesamt-KTS trotz weiterer Steigerung der Pankreondosis auf den niedrigen Ausgangswert von 0,6 K.E./ml Serum zurück. Bei Hund "Karl" sank das Gesamt-KTS nach dem plötzlichen Anstieg vom dritten Tag nach Pankreongabe an etwas unter die Norm ab und erreichte erst nach Absetzen des Pankreons wieder die Ausgangswerte.

Pankreas- bzw. milz- und pankreaslose Hunde:

Zu Beginn des Versuches zeigte das KTS der Hunde normale Werte. Wie aus Tabelle 4 klar zu ersehen ist, traten nach Pankreongabe keinerlei Veränderungen des KTS wie etwa bei den normalen und milzlosen Hunden auf.

Besprechung der Ergebnisse

Die perorale Zufuhr von Pankreon ruft bei normalen und milzexstirpierten Hunden vorübergehend einen deutlichen Anstieg des KTS hervor. Da sich dieser KTS-Anstieg hauptsächlich auf die 2 mg- und 3 mg-Werte beschränkt, scheint es sich um eine besondere, trypsinunempfindliche Komponente des KTS-gen zu handeln. Der Trypsininhibitor bleibt nämlich, wie wir feststellen konnten, im Bereich normaler Werte. Wenn man bei Hund "Maxi" von dem verzögerten Anstieg des KTS vor der Milzexstirpation absieht, das sich bei demselben Hund nach Milzexstirpation sofort erhöht zeigte, kann man annehmen, dass der Anstieg des KTS allgemein sofort nach Pankreongabe eintritt und gleichzeitig sein Maximum erreicht. Auf der anderen Seite aber geht die Reaktion des KTS spontan wieder trotz Steigerung der Pankreondosis zurück. Bei pankreaslosen Hunden dagegen tritt nach Pankreongabe keine KTS-Veränderung ein.

Um für die Reaktion des KTS auf Pankreonzufuhr eine Erklärung zu finden, war es notwendig, den Kallikreingehalt des Pankreons zu bestimmen. Pankreon ist ein gefriergetrocknetes Pankreaspräparat. Es ist standardisiert auf 32 Lipase-, 72 Amylase- und 120 Trypsineinheiten nach Willstätter je g Tablette. Testungen

wässriger Lösungen des Präparates ergaben, dass es nur aktives Kallikrein und zwar 212 K.E./g Tablette enthält.

Wenn man den von uns gefundenen Wert von 20 Kg.E./ml normalem Pankreassaft auf die durchschnittliche 24-Stundenmenge des Pankreassaftes von 1 - 1,5 l umrechnet, so müssten täglich 20 000 bis 30 000 Einheiten Kallikreinogen vom Pankreas ins Duodenum fliessen, wo dieses Kallikreinogen durch die Einwirkung von Trypsin aktiviert wird. Dabei ist nicht einmal berücksichtigt, dass das Verdauungssekret des Pankreas noch grössere Mengen Kallikreinogen pro ml enthält als das Nüchternsekret. Ähnlich wie wir nämlich durch Dorylinjektion eine Vermehrung des Kallikreinogengehaltes des Pankreassaftes auf mehr als 100 % des normalen Sekretes hervorrufen konnten, beobachtete auch M.M.FORELL beim Menschen nach intravenöser Injektion von Sekretin und Pankreozymin, von Hormonen also, die physiologischer Weise die Pankreassekretion anzuregen vermögen, einen beträchtlichen Anstieg der Kallikreinogenproduktion im Pankreas und des Übertritts ins Duodenum (34).

Der Vergleich der 20 000 bis 30 000 Einheiten Kallikrein, die mit dem Pankreassaft als Mindestmenge innerhalb 24 Stunden ins Duodenum gelangen, mit den 809,84 Einheiten Kallikrein, die den Hunden an den ersten Tagen peroral mit dem Pankreon gegeben wurden, dürfte die Möglichkeit ausschliessen, dass das peroral zugeführte Kallikrein eine wesentliche Veränderung des Kallikreingehaltes des Darminhaltes herbeiführen und daher resorbiert werden könne. Diese Vermutung bestärkt in ganz besonderer Weise das Ausbleiben irgendeiner KTS-Reaktion der pankreaslosen Hunde. Wenn nun das KTS normaler und milzexstirpierter Hunde nach Pankreongabe aber plötzlich ansteigt, muss bei diesen Hunden in der Darmwand vermehrt Kallikreinogen gebildet worden sein. Dagegen tritt bei pankreaslosen Hunden keine Veränderung der Kallikreinogenbildung ein.

Wie lässt sich dies erklären?
F.HARTMANN konnte bei seinen Untersuchungen über die Eiweißsynthese in der Wand des Dünndarms, die bereits bei der Besprechung der Kallikreinogenergebnisse der Lymphe zitiert wurden, eine zusätzliche Steigerung der Globulinsynthese beobachten, wenn er dem Aminosäurengemisch einer zweiten, gleich langen Dünndarmschlinge frischen Pankreassaft zufügte (86, 87). Gab er dem Aminosäurengemisch 10 Tabletten Pankreon gelöst hinzu, so konnte er keine zusätzliche Steigerung der Globulinsynthese beobachten.

Wenn wir durch unsere Experimente einen Einfluss des Pankreassaftes auf das KTS auch ausschliessen konnten, so besteht dennoch die Möglichkeit, dass besonders günstige Fermentbedingungen die Kallikreinogenbildung in der Darmwand steigern können. Es sei hier nur kurz auf die günstige Wirkung des Kallikreins bei der Verdauung und Resorption der Nahrungsstoffe hingewiesen, dadurch dass es die Durchblutung der Darmgefässe fördert und die Motorik des Darmes anregt. Solche

günstigen Bedingungen könnten durch Vermischung von Pankreon mit Pankreassaft geschaffen werden, so dass die Kallikreinogenbildung im Darm uber das normale Mass hinausschiesst, bis sie - das zeigten deutlich die trotz Steigerung der Pankreondosis normalen KTS-Werte bei normalen und milzexstirpierten Hunden - auf Grund des Anstiegs des KTS durch den Organismus gegenreguliert wird. Auf der anderen Seite aber vermag Pankreon alleine, wie es allgemein die Globulinsynthese in der Darmwand des normalen Hundes nicht zu steigern vermag, bei Fehlen des Pankreassaftes die Kallikreinogenbildung im Darm nicht zu fordern.

GESAMTDISKUSSION

Im Anschluss an die Darstellung und Besprechung der verschiedenen Untersuchungen ist es notwendig, zu den Ergebnissen und Problemen der Arbeit in einer zusammenfassenden Diskussion Stellung zu nehmen.

Für die Bildung des KTS-gen spielt die Milz und zwar wohl der Teil des Organes, der dem reticuloendothelialen System zugehört, eine nicht unbedeutende Rolle. Nach Splenektomie auftretende Störungen im Verhalten des KTS werden nach einer Übergangszeit, wie weitere Funktionen der Milz als Kreislauforgan und als wichtiger Bestandteil des RES, von anderen Organen und vom übrigen RES ausgeglichen. Hier dürfte auch die Leber zu nennen sein, deren Funktion bei der Bildung von Kallikreinogen noch fraglich ist. Ähnlichkeit mit dem Kallikreinogen der Milz besitzt ein Kallikrein, das aus Extrakten von Mesenteriallymphknoten freizulegen ist. Ob dieses Kallikreinogen vom lymphatischen Gewebe gebildet wird oder ob es sich um die Speicherung des Kallikreinogens der Lymphe handelt, bleibt ungeklärt. Das in der Lymphe auftretende Kallikreinogen deutet auf eine wichtige Kallikreinogenquelle, die Darmwand. Besonders günstige Bedingungen der Verdauung und Resorption, wie sie durch Pankreongabe beim gesunden und milzlosen, nicht aber beim pankreaslosen Hund geschaffen wurden, können vorübergehend zu einem Überschiessen der Kallikreinogensynthese in der Darmwand und damit zu einem Ansteigen des KTS über die Norm führen.

Das Pankreas besitzt keine beachtliche Bedeutung für die Herkunft des KTS-gen. Wie die Versuche mit Pankreon bei normalen und pankreaslosen Hunden zeigten, kann aber unter normalen Bedingungen der Pankreassaft, der gleichlaufend mit den Schwankungen seiner Menge und Fermentkonzentration sich sowohl hinsichtlich der absoluten Kallikreinkonzentration als auch hinsichtlich des Anteils an aktivem und inaktivem Kallikrein verändern kann, die Kallikreinogensynthese in der Darmwand begünstigen. Keinen Einfluss auf das KTS hat das Insulin. Somit kommt dem Pankreas als eigentliche Funktion im Kallikreinstoffwechsel die Förderung der Verdauung und Resorption der Nahrungsstoffe zu, dadurch dass das exkretorisch abgegebene Kallikrein die Motorik des Darmes anregt und die Durchblutung der Darmgefässe steigert.

Das von den Bildungsstätten abgegebene Kallikreinogen fliesst über die Lymphe ins Blut. Hier kann es pathologischen Bedingungen anheimfallen, die es in seiner Beschaffenheit und gegebenenfalls auch Konzentration verändern. Dieses pathologische KTS-gen zeichnet sich beim Menschen durch abnehmende Empfindlichkeit gegen kristallisiertes Trypsin aus. Die Ursache hierfür ist nicht in einem oft zu beobachtenden Anstieg des Trypsininhibitors zu suchen, der bei einer Hemmkörperwirkung von 70 % und mehr keine wesentliche Bedeutung für die Freilegung des KTS in vitro hat. Beim Hund fällt das ohnehin trypsinunempfindlichere KTS-gen pathologischerweise auf ein niedrigeres Niveau ab, was für das KTS-gen des Menschen nur bei klinisch sehr ungünstigem Verlauf eintritt.

Dieses Verhalten des KTS-gens dürfte nicht nur durch eine Verminderung der Kallikreinogenmenge, die über die Lymphe dem Serum zufliesst, sondern vor allem auch durch eine Veränderung der Beschaffenheit des Kallikreinogens verursacht werden. Eine Verminderung der Kallikreinogenmenge wäre auf funktionelle Störungen der Bildungsstätten zurückzuführen, die somit ihre Kallikreinogenproduktion einschränkten oder teilweise gar einstellten. Der partielle Ausfall einer bestimmten Bildungsstätte des KTS-gens könnte sich beispielsweise im Absinken der 1 mg-Werte äussern, während der Ausfall mehrerer Bildungsstätten ein Absinken des Gesamt-KTS zur Folge haben könnte. Es liegt also nahe, bei den Bildungsstätten ein trypsinempfindlicheres KTS-gen der einen Bildungsstätte von einem weniger trypsinempfindlichen KTS-gen der anderen zu unterscheiden. Mit dem partiellen Ausfall der Bildungsstätte für das trypsinempfindlichere KTS-gen und mit einer Mehrproduktion von KTS-gen aus anderen Bildungsstätten liesse sich dann erklären, wieso unter pathologischen Bedingungen zur Freilegung des Gesamt-KTS höhere Trypsindosen erforderlich sind. Eine Leistungsminderung sämtlicher Bildungsstätten bedeutete demnach einen allgemeinen KTS-gen-Mangel.

Auf der anderen Seite besteht aber die Möglichkeit, dass das in die Blutbahn übergetretene Kallikreinogen unter pathologischen Bedingungen durch irgendwelche Endotoxine oder sonstige, in die Blutbahn übergetretene Stoffe aktiviert wird. In diesem Zusammenhang spielen proteolytische Fermente eine besondere Rolle. Nach Traumen, also auch nach Operationen, ist nicht nur lokal am Ort der Schädigung eine vermehrte Proteolyse, sondern darüberhinaus auch im Blut eine allgemeine Aktivitätssteigerung eiweißspaltender Fermente nachzuweisen. Diese ist durch Bestimmung des Redoxpotentials, d.h. Bestimmung der Intensität der Gewebsatmung, zu erfassen und beispielsweise im experimentellen Schock postoperativ bei klinisch noch normalem Verlauf deutlich zu erkennen (62). Solche proteolytischen Fermente vermögen das sehr empfindliche KTS-gen in der Blutbahn zu aktivieren, wobei die Bestandteile des KTS-gens wohl zunächst betroffen werden, die sich bei der Freilegung in vitro als trypsinempfindlicher erweisen, ehe sich durch Zerfall auch der weniger trypsinempfindlichen Bestandteile ein Absinken des Gesamt-KTS ausdrückt.

Zwischen den angeführten Möglichkeiten, das Verhalten des KTS zu erklären,

sind fliessende Übergänge durchaus denkbar. Jedenfalls deuten das Verhalten des pathologischen KTS sowie die vermehrte Kallikreinogenbildung, die sich nach Pankreongabe bei normalen und milzexstirpierten Hunden zeigte und hauptsächlich auf die 2 mg- und 3 mg-Werte beschränkte, darauf hin, dass sich das KTS-gen aus mehreren Komponenten zusammensetzt. Diese entspringen, wie wir annehmen, den verschiedenen Bildungsstätten.

Pathologische Bedingungen, die ihren Einfluss auf die Beschaffenheit und Konzentration des KTS-gen im Serum ausüben, treten immer im Zuge von Erkrankungen oder nach Operationen auf. Wie Untersuchungen von Hunden zeigten, kann sich das KTS schon während der Operation pathologisch verändern. Nach dem Abklingen der akuten Symptome und mit der klinischen Besserung normalisiert sich das KTS gewöhnlich wieder. Somit stehen also klinisches Allgemeinbefinden und KTS in engem Zusammenhang. Dies war sowohl bei Patienten als auch bei Hunden zu beobachten. Die jeweilige Abwehrlage des Individuums bestimmt nun das Risiko der Operation und den weiteren klinischen Verlauf. Diese hängt aber vom Funktionszustand des RES ab, das nach der allgemeinen Auffassung die Abwehrkräfte des Organismus unterhält. Somit findet sich auch von der klinischen Seite her eine Beziehung des KTS zum RES, wie sie schon bei der Besprechung der Untersuchungen nach Milzexstirpation diskutiert wurde. Hier wie dort zeigte sich ein pathologisches KTS, wobei die Abwehrlage der Patienten nach klinischen Gesichtspunkten verschlechtert sein musste im Gegensatz zu den Hunden, die den leichteren Eingriff trotz Verlustes des Abwehrorganes Milz kompensierten. Bemerkenswert erscheint aber, dass die Hunde, denen gleichzeitig mit der Milz das Pankreas herausgenommen wurde, den schweren Eingriff mangels Abwehrkräften nur wenige Tage überlebten, wobei sich das KTS entsprechend erniedrigt zeigte.

Die Versuche, sich aus den mannigfaltigen Untersuchungsergebnissen eine Meinung zu bilden, zeigen, wie schwierig es noch ist, auf die vielen Fragen, die die Substanz Kallikrein aufwirft, eine Antwort zu finden. Wie seine chemische Struktur noch unbekannt ist, ist auch noch nicht geklärt, ob das Kallikrein physiologischerweise als kreislaufwirksame Substanz gebildet wird oder etwa als Nebenprodukt irgendwelcher Stoffwechselvorgänge im Organismus abfällt und normalerweise als inaktive Substanz seinen Weg über das Blut nimmt, um im Harn in so grosser Menge ausgeschieden zu werden. Entscheidend ist jedenfalls, dass das Kallikrein wegen der enormen Labilität seiner inaktiven Form und der schnellen und starken kreislaufaktiven Wirkung seiner aktiven Form eine nicht unwesentliche Bedeutung besitzt. Wie die Untersuchungen der Patienten zeigen, ist ihm klinisch deswegen besondere Beachtung zu schenken, da diese Substanz gerade bei Erkrankungen und nach Operationen in der Blutbahn aktiviert werden und ihren Einfluss auf den klinischen Verlauf geltend machen kann.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird das Serumkallikrein -KTS- von Patienten nach Operationen ausserhalb der Bauchhöhle untersucht. Durch Experimente an Hunden wird versucht, Fragen der Physiologie des KTS und seiner pathologischen Veränderungen zu klären.

I.

1. Die Untersuchung normaler menschlicher Seren ergibt einen sehr konstanten KTS-Gehalt von 3 - 4 K.E./ml, die durch 1 mg Trypsin freigelegt werden. Diese maximal freilegbare Kallikreinmenge wird als Gesamt-KTS bezeichnet.
2. Während der Menstruation und bei zahlreichen Patienten wird das Gesamt-KTS nur durch grössere Trypsinmengen (2 mg und 3 mg) freigesetzt, wobei vielfach die Normalwerte nicht erreicht werden. Hierfür spielen der häufig erhöhte Trypsininhibitor oder Kallikreininaktivator keine wesentliche Rolle.
3. Bei Operationen ausserhalb der Bauchhöhle bestimmen nicht Diagnose und Operation, sondern der klinische Zustand der Patienten das Verhalten des KTS; ein postoperativ verschlechterter Allgemeinzustand führt zu erschwerter Freisetzung des KTS durch Trypsin, nach grossen Eingriffen mit schwerwiegenden Komplikationen erniedrigt sich das Gesamt-KTS.
   Als Ursache für das Verhalten des KTS werden neben der postoperativen Darmatonie, funktionellen Störungen der Bildungsstätten des KTS-gens und der allgemeinen Abwehrlage der Patienten vor allem proteolytische Fermente diskutiert, die nach jedem Trauma im gesamten Blut vermehrt aktiv sind und das hochempfindliche KTS-gen in der Blutbahn zu spalten vermögen.

II.

1. Die Untersuchung normaler Hundeseren ergibt einen KTS-Gehalt von 0,9 - 1,3 K.E./ml, wobei das Gesamt-KTS trotz gleichem Antitrypsintiter der Seren von Hund und Mensch erst durch 2 mg oder 3 mg Trypsin freigelegt wird. Hunde sind gegen operative Eingriffe unempfindlicher als Menschen und zeigen physiologischerweise geringere Schwankungen des KTS, wohl aber pathologischerweise ein Absinken des Gesamt-KTS.
2. Normales Milzgewebe des Hundes enthält sowohl aktives als auch inaktives Kallikrein. Nach Milzexstirpation sinkt das Gesamt-KTS über längere Zeit auf ein niedrigeres Niveau ab; dies hängt nicht mit dem klinischen Zustand der Tiere zusammen.
   Eine bestimmte Funktion der Milz im Kallikreinstoffwechsel erscheint durch die Befunde erwiesen, wobei die mögliche Bildung von KTS-gen mit Funktionen der Milz in Zusammenhang gebracht wird, die sie als wichtiges Organ innerhalb des RES erfüllt. Ein möglicher Zusammenhang zwischen RES und KTS-gen-Bildung wird diskutiert.
3. a. Normales Pankreasgewebe des Hundes enthält sowohl aktives als auch inakti-

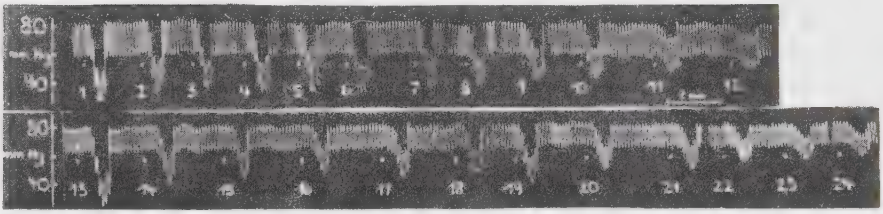
ves Kallikrein; die Konzentrationen unterscheiden sich nicht wesentlich von denen solcher Organe, deren Gefäßsystem mit Periston ausgewaschen und längere Zeit durchspült wurde. Das Nüchternsekret des Pankreas enthält ebenfalls aktives und inaktives Kallikrein; beide Anteile lassen sich durch Injektion von Doryl deutlich steigern.

b. Nach Pankreatektomie - auch nach vorheriger Milzexstirpation - sinkt das Gesamt-KTS nur über die kritische postoperative Phase ab und verhält sich dann normal. Insulinentzug und -überangebot haben keinen Einfluss auf die KTS-Menge im Serum.

Die Funktion des Pankreas innerhalb des Kallikreinstoffwechsels beschränkt sich auf Grund der Beobachtungen hauptsächlich wohl auf die Bildung und Speicherung von Kallikreinogen und auf die fördernde Wirkung dieses im Darm aktivierten Kallikreinogens auf die Verdauung und Resorption der Nahrung.

4. Nach Kanalisierung des Ductus thoracicus gewonnene Lymphe enthält neben Trypsininhibitor und Kallikreininaktivator nur inaktives Kallikrein; das Gesamt-Kallikrein wird in einzelnen, nacheinander gewonnenen Lymphproben desselben Hundes durch verschieden hohe Mengen Trypsin freigelegt.
Es erscheint möglich, dass die Lymphe mehrere Kallikreinogene enthält, die aus verschiedenen Bildungsstätten stammen. Die Lymphe wird als eigentliche Quelle für das KTS-gen angenommen.
5. Nach Verfütterung von Pankreon steigt bei normalen und milzexstirpierten Hunden das Gesamt-KTS über kurze Zeit bis auf das Doppelte der Norm an, fällt dann aber trotz Steigerung der Pankreondosis auf normale Werte ab; bei pankreaslosen Hunden verändert sich das KTS nicht.
Es wird angenommen, dass durch Vermischung der Pankreasfermente mit Pankreon besonders günstige Bedingungen für die Bildung von Kallikreinogen in der Darmwand geschaffen werden und so das Gesamt-KTS vorübergehend ansteigt, bis der Organismus gegenreguliert. dass aber Pankreon allein keinen Einfluss auf die Kallikreinogensynthese in der Darmwand ausübt.

[illegible] DES KPS AUS NORMALEM MENSCHLICHEM SERUM DURCH TRYPSIN – ZEITKURVE –



HUND ♀ 14 KG, MORPHIUM-PERNOCTON-NARKOSE, KÜNSTLICHE BEATMUNG, CAROTIS-DRUCK, LUDWIG'SCHES MG-MANOMETER.

ANSATZ: 1 ML SERUM MIT 1 MG KRIST. TRYPSIN BEI 20° C INKUBIERT. TESTUNG: I.V. INJEKTION DES 0,05 ML [illegible] ENTSPRECHENDEN VOL. DES ANSATZES IN VERSCHIEDENEN ZEITABSTANDEN. 1 DAUER DER INKUBATION 1 MIN., 2 0,12 KE, 7 9 MIN.,4 0,27 KE,5 21 MIN.,6 0,29 KE,7 29 MIN.,8 40 MIN.,9 55 MIN.,10 0,2 KE, 11 67 MIN., 12 [illegible],1 KE.

ANSATZ: 1 ML SERUM MIT 2 MG KRIST. TRYPSIN BEI 20° C INKUBIERT. TESTUNG: I.V. INJEKTION DES 0,1 ML [illegible] ENTSPRECHENDEN VOL. DES ANSATZES IN VERSCHIEDENEN ZEITABSTANDEN. 13 1,5 MIN., 14 6 MIN., 15 15 MIN.,16 [illegible] KE, 17 18 MIN., 18 0,24 KE, 19 32 MIN., 20 0,3 KE, 21 41 MIN., 22 53 MIN., 23 0,15 KE, 24 67 MIN.

ABBILDUNG 1

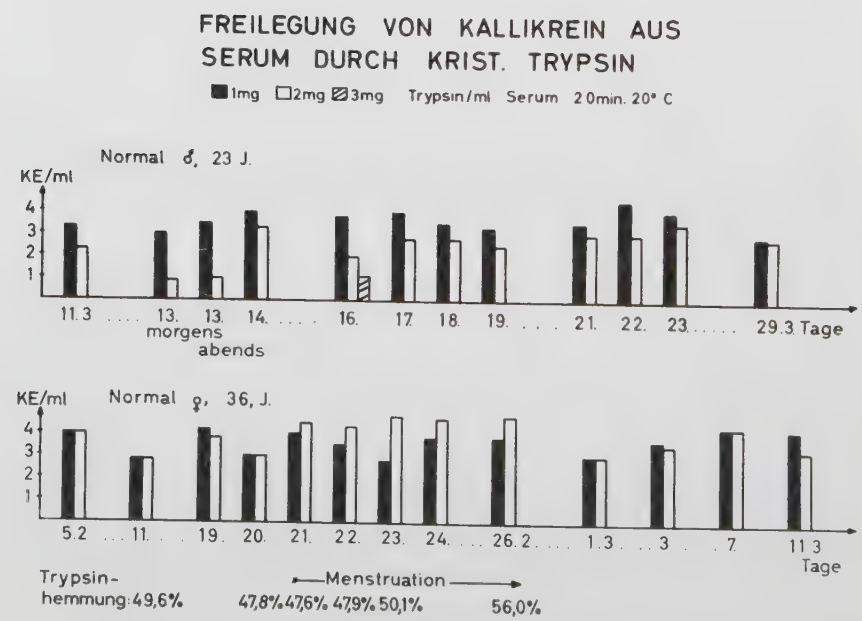


ABBILDUNG 2

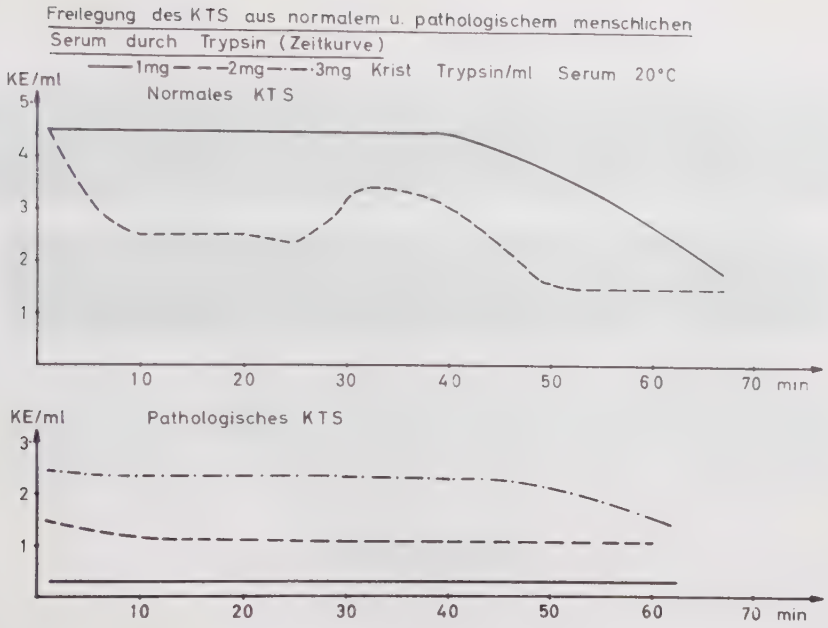


ABBILDUNG 3

FREILEGUNG VON KALLIKREIN AUS SERUM DURCH KRIST. TRYPSIN

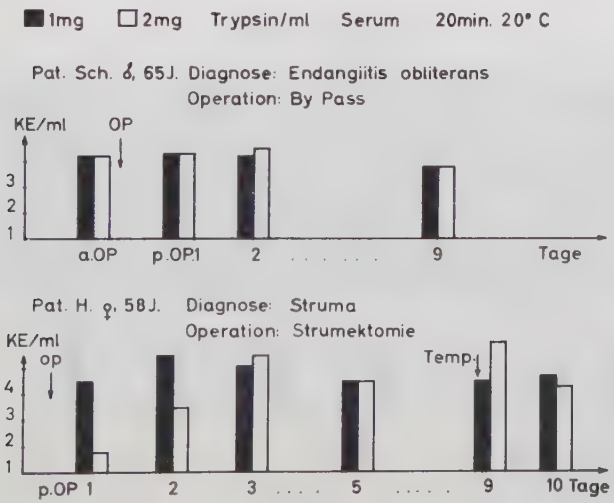
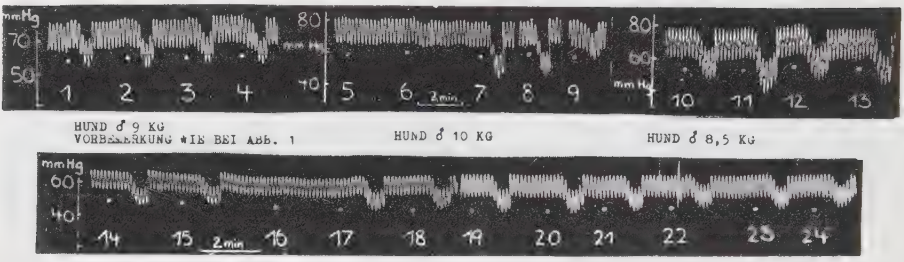


ABBILDUNG 4

KTS NACH EXSTIRPATION EINES PAROTISTUMORS
-PAT. K. ♂ 31 J.-



ANSATZ: JE 1 ML SERUM MIT 1 MG BZW. 2 MG KRIST. TRYPSIN 20 MIN. BEI 20° C INKUBIERT. TESTUNG: I.V. INJEKTION DES DER JEWEILS ANGEGEBENEN MENGE SERUM ENTSPRECHENDEN VOL. DES ANSATZES. 1-2 A.OP: JE 0,04 ML SERUM, 3 0,12 KE, 4 0,14 KE, 5-7 1.TAG P.OP -TEMP.-15 U.7 JE 0,04ML SERUM, 6 0,1 ML SERUM, 8 0,15 KE, 9 0,06 KE, 10-11 2.TAG: JE 0,04 ML SERUM, 12 0,12 KE,13 0,14 KE, 14-16 3.TAG P.OP: JE 0,1 ML SERUM, BEI 16 JEDOCH 1 ML SERUM MIT 3 MG TRYPSIN INKUBIERT, 19-20 5.TAG P.OP: JE 0,1 ML SERUM, 21 0,25 KE, 22-23 7.TAG P.OP:JE 0,1 ML SERUM, 24 0,3 KE.

ABBILDUNG 5

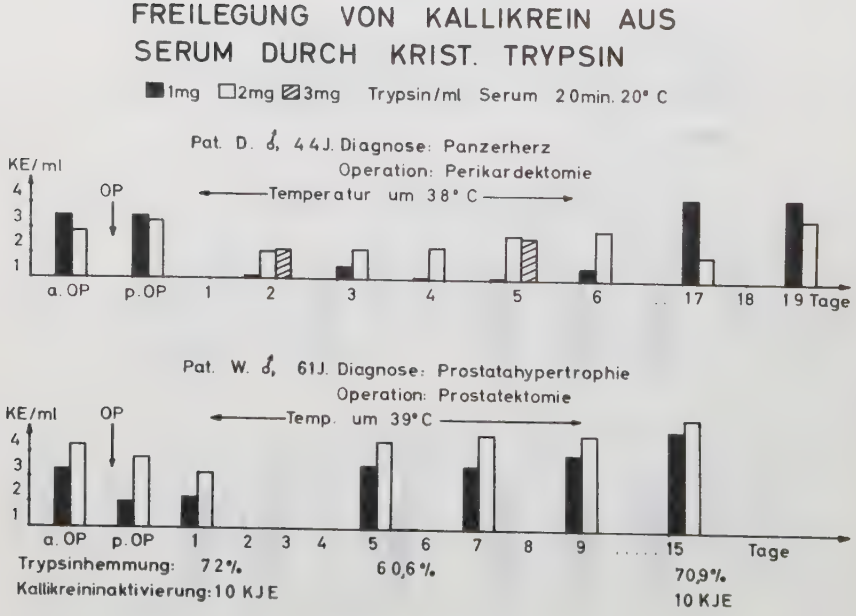


ABBILDUNG 6

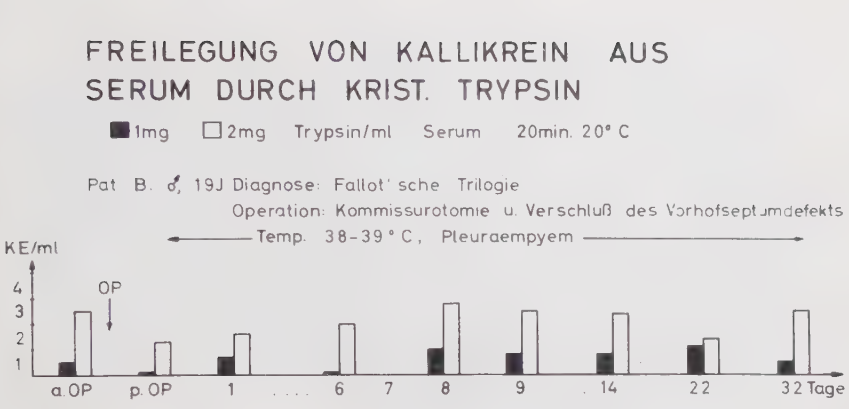
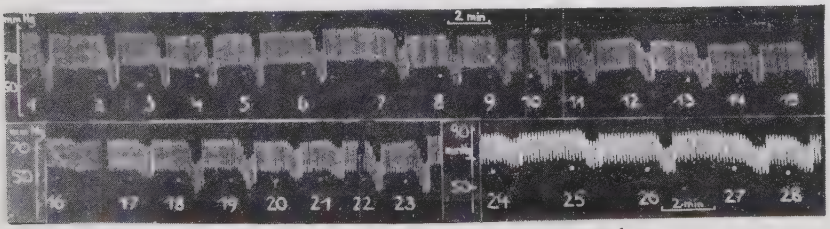


ABBILDUNG 7



HUND ♀ 17 KG, VORBEREITUNG WIE BEI ABB. 1

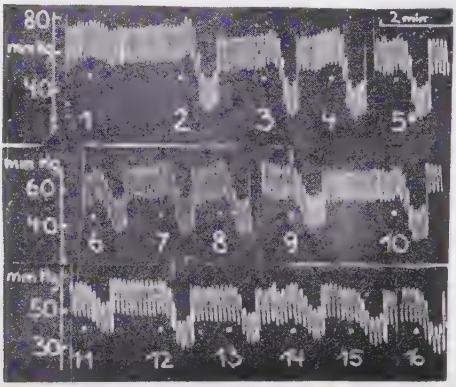
HUND ♂ 17,5 KG

ANSATZ: JE 1 ML SERUM MIT 1 MG, 2 MG BZW. 3 MG KRIST. TRYPSIN 20 MIN. BEI 20° C INKUBIERT. TESTUNG: 1. VOR-INKUBATION DES 0,16 ML SERUM ENTSPRECHENDEN VOL. DES ANSATZES. 1-3 SERUM NORMALHUND B.B., 4 0,2 KE, 5 [illegible] KE, 6-8 10,8., 9 0,18 KE, 10 0,21 KE, 11-13 11.8., 14 0,18 KE, 15 0,22 KE, 16 480 TRYPSIN, 17-19 [illegible], 20 0,15 KE, 21 0,13 KE, 22 0,25 KE, 23 0,28 KE, 24-26 PATHOLOG. SERUM, 27 0,13 KE, 28 0,1 KE.

ABBILDUNG 8

KTS NACH EXPERIMENTELLER SPLENEKTOMIE

– HUND "CASIMIR", KURVE I –



HUND ♂ 7,5 KG

VORBEMERKUNG mIF BEI ABB. 1

HUND ♀ 15 KG

ANSATZ: JE 1 ML SERUM MIT 1 MG, 2 MG BZW. 3 MG KRIST. TRYPSIN 20 MIN. BEI 20° C INKUBIERT. TESTUNG: I.V. INJEKTION DES 0,16 ML SERUM ENTSPRECHENDEN VOL. DES ANSATZES. 1 500γ KRIST. TRYPSIN, 2, 3, 5 A.OP. 4 0,22 KE, 6 0,1 KE, 7–9 3. TAG P.OP, 10 0,12 KE, 11–13 5. TAG, 14 0,12 KE, 15 0,15 KE, 16 0,2 KE.

ABBILDUNG 9

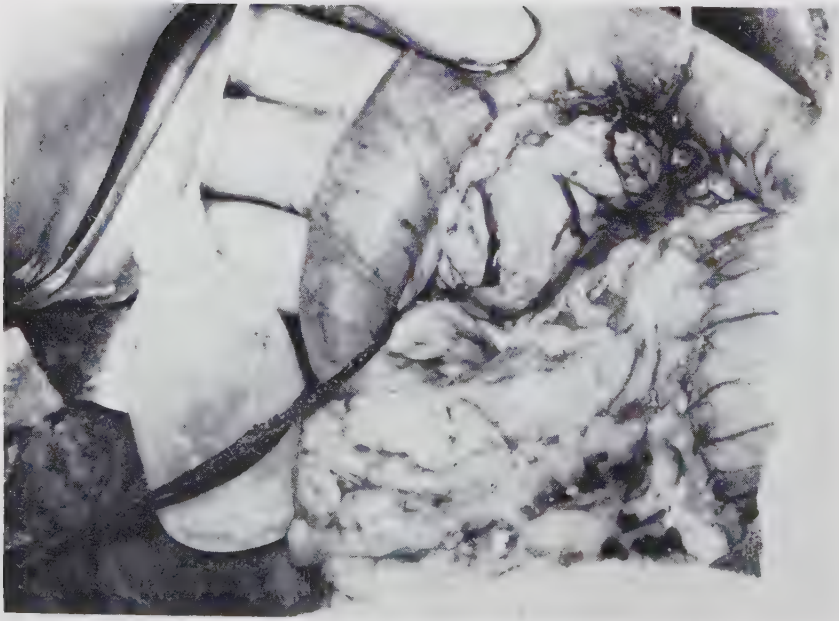
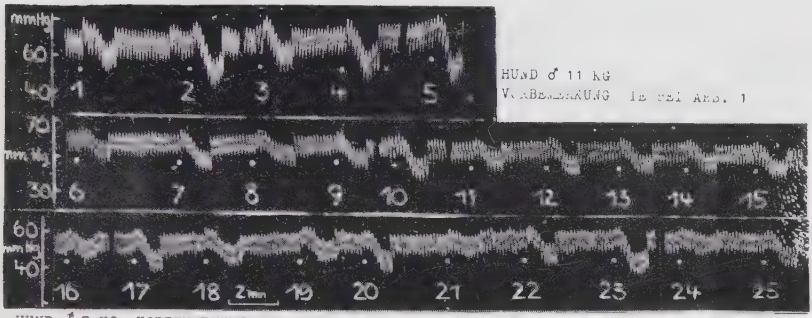


ABBILDUNG 10

KTS NACH EXPERIMENTELLER PANKREATEKTOMIE
UND VORAUSGEGANGENER SPLENEKTOMIE
- HUND "CASIMIR" KURVE II -



HUND ♂ 11 KG
VORBEMERKUNG IE BEI ABB. 1

HUND ♂ 7 KG, VORBEMERKUNG WIE BEI ABB. 1

ANSATZ: JE 1 ML SERUM MIT 1 MG, 2 MG BZW. 3 MG KRIST. TRYPSIN 20 MIN. BEI 20° C INKUBIERT. TESTUNG: I.V. INJEKTION DES DER JEWEILS ANGEGEBENEN MENGE SERUM ENTSPRECHENDEN VOL. DES ANSATZES. 1-3 8.TAG P.PANKREATEKTOMIE -20E INSULIN- :JE 0,16 ML SERUM, 4 0,1 KE, 5 0,14 KE, 6-8 27.TAG -20 E INS., 2,55 G PANKREON- :JE 0,14 ML SERUM,9 0,12 KE, 10 0,14 KE, 11-13 30.TAG -5 E INS.- : JE 0,14 ML SERUM, 14 0,12 KE,15 0,14 KE, 16-18 36.TAG -SEIT 5 TAGEN OHNE INS.- : JE 0,14 ML SERUM, 19 0,10 KE, 20 0,13 KE, 21-23 37.TAG -SEIT 6 TAGEN OHNE INS.- : JE 0,14 ML SERUM, 24 0,07 KE, 25 0,11 KE.

ABBILDUNG 11

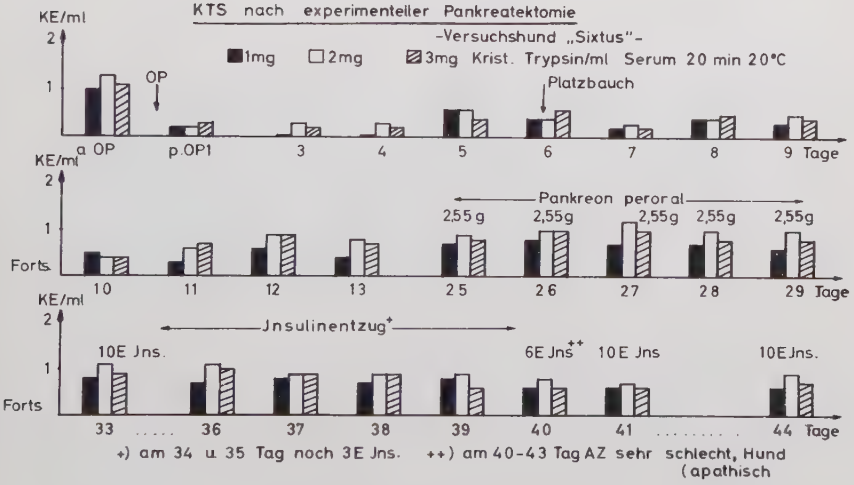
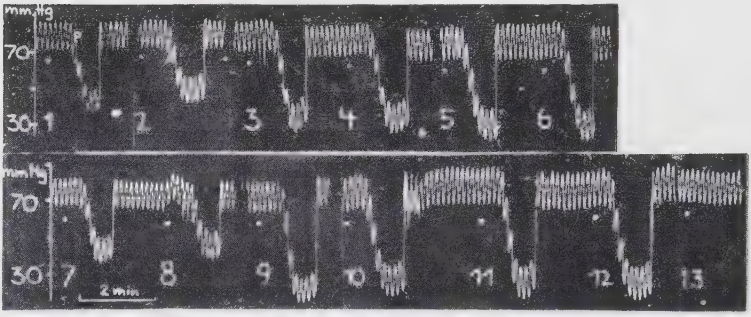


ABBILDUNG 12



HUND ♂ 22 KG, [illegible] WIE BEI ABB. 1

AKTIV IM PANKREASSEKRET VORHANDENES KALLIKREIN. TESTUNG: I.V. INJEKTION VON JE 0,15 ML PANKREASSEKRET. 1 REINES SEKRET, 2 0,7 KE, 3 SEKRET NACH INJ. VON 0,25 MG DORYL S.C., 4 1,0 KE, 5 SEKRET NACH 2. INJ. VON 0,25 MG DORYL S.C., 6 1,5 KE.
INAKTIV IM PANKREASSEKRET VORHANDENES KALLIKREIN. ANSATZ: 1 ML SEKRET MIT 2 MG KRIST. TRYPSIN 10 MIN. BEI 20° C INKUBIERT. TESTUNG: I.V. INJ. DES 0,05 ML SEKRET ENTSPRECHENDEN VOL. DES ANSATZES. 7 REINES SEKRET, 8 0,7 KE, 9 SEKRET NACH INJ. VON 0,25 MG DORYL S.C., 10 1,5 KE, 11 SEKRET NACH 2. INJ. VON 0,25 MG DORYL S.C., 12 1,7 KE, 13 0,15 ML SEKRET NACH 2. INJ. VON 0,25 MG DORYL S.C. 5 MIN. LANG GEKOCHT.

ABBILDUNG 13

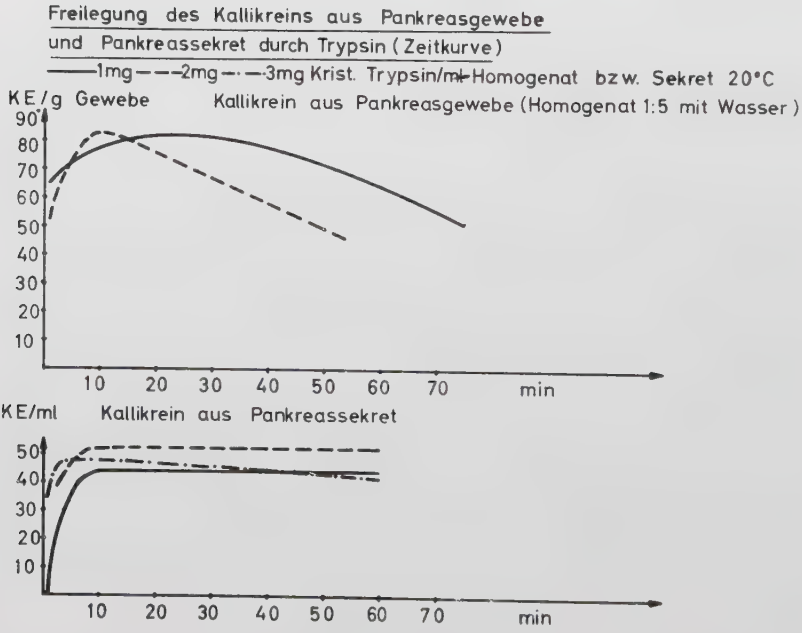


ABBILDUNG 14

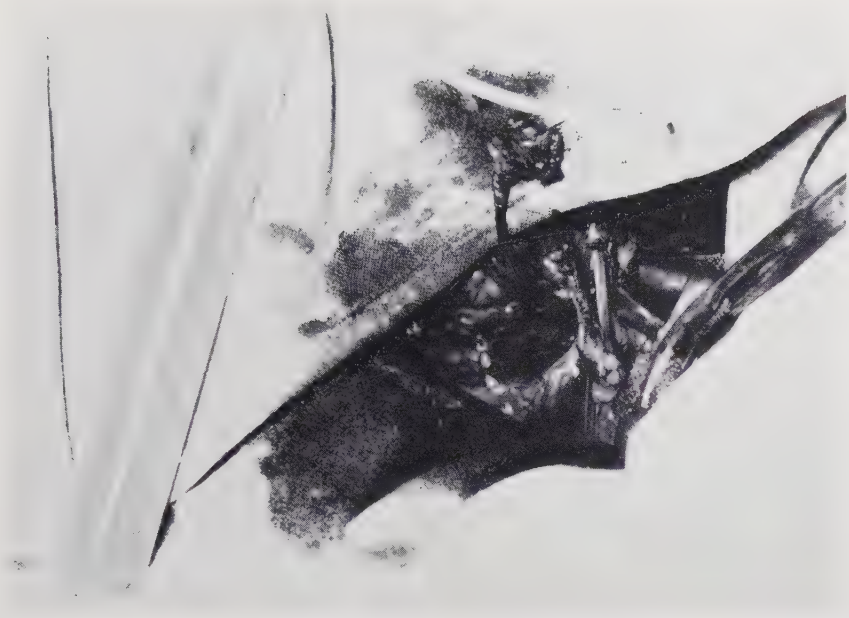
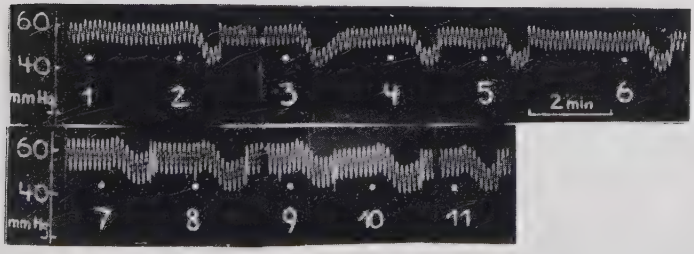


ABBILDUNG 15

V E R G L E I C H D E S K T S U N D D E S
K A L L I K R E I N S D E R L Y M P H E
- H U N D "C A S I M I R", K U R V E III -



HUND ♂ 17 KG, VORBEMERKUNG WIE BEI ABB. 1

ANSATZ: 1 ML SERUM BZW. LYMPHE MIT 2 MG KRIST. TRYPSIN BEI 20° C INKUBIERT. TESTUNG: I.V. INJEKTION DES 0,3 ML SERUM BZW. LYMPHE ENTSPRECHENDEN VOL. DES ANSATZES IN VERSCHIEDENEN ZEITABSTANDEN. LYMPHE: 1 400 γ TRYPSIN, 2 0,22 KE, 3 INKUBATION 1 MIN., 4 10 MIN., 5 0,25 KE, 6 20 MIN., SERUM: 7 1 MIN., 8 10 MIN., 9 0,2 KE, 10 0,25 KE, 11 20 MIN.

ABBILDUNG 16

Freilegung des KTS aus dem Serum u. des Kallikreins aus der Lymphe eines pankreas-u. milzlosen Hundes durch Trypsin (Zeitkurve)

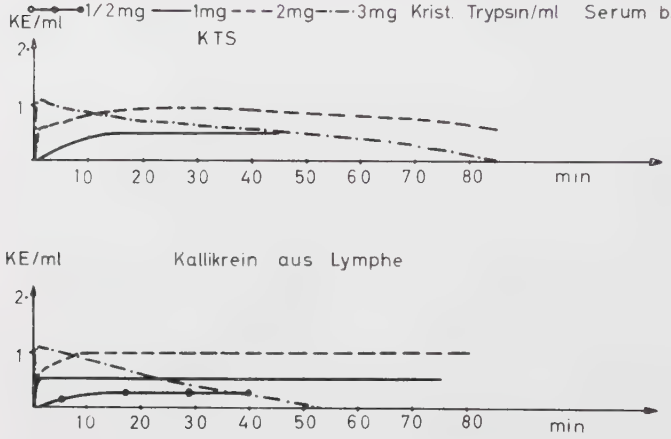


ABBILDUNG 17

KTS IM HUNDESERUM NACH GABEN VON PANKREON
- SPLENEKTOMIERTER HUND "MAXI" -

HUND ♀ 13,5 KG, VORBEMERKUNG WIE BEI ABB. 1

ANSATZ: JE 1 ML SERUM MIT 1 MG, 2 MG BZW. 3 MG KRIST. TRYPSIN 20 MIN. BEI 20° C INKUBIERT. TESTUNG: I.V. INJEKTION DES 0,16 ML SERUM ENTSPRECHENDEN VOL. DES ANSATZES. 1-3 NACH SPLENEKTOMIE, VOR PANKREONGABE, 4 0,1 KE, 5 0,15 KE, 6-8 1.TAG NACH GABE VON 3,83 G PANKREON, 9 0,15 KE, 10 0,18 KE, 11-13 1 TAG SPÄTER NACH ERNEUTER GABE VON 3,83 G PANKREON, 14 0,27 KE.

ABBILDUNG 18

LITERATURVERZEICHNIS

1. Frey, E. K. : Arch.Klin. Chir. 142, 663 (1926)
2. Krayer, O. und Rühl, A. : Arch. exp. Path. und Pharm. 162, 70 (1931)
3. Frey, E. K. und Kraut, H. : Arch. exp. Path. und Pharm. 133, 1 (1928)
4. Frey, E. K., Werle, E. und Sackers, E. : Z. exp. Med. 96, 404 (1935)
5. Werle, E. und Multhaupt, G. : Münch. Med. Wschr. 11, 407 (1937)
6. Schneider, D. und Springorum, P. W. : Arch. Klin. Chir. 194, 373 (1939)
7. Gross, F., Matthes, K. und Göpfert, H. : Klin. Wschr. 4, 73 (1940)
8. Hochrein, M. und Keller, J. Ch. : Arch. exp. Path. und Pharm. 159, 438 (1931)
9. Keller, Ch. J. : Arch. exp. Path. und Pharm. 154, 357 (1930)
10. Felix, J. : Acta Med. Scand. LXXXIII, 1-10 (1939); ref. : Frey, E. K , Kraut, H. und Werle, E. (27)
11. Stein, H. : Fortschritte der Therapie 6, 358 (1936)
12. Reeke, Th. und Werle, E. : Z. exp. Med. 96, 398 (1935)
13. Greene, C. W. : J. of Pharm. and exp. Therap. 57, 98 (1936)
14. Wiethaup, H. : Arch. exp. Path. und Pharm. 168, 554 (1932)
15. Szakall, A. : Biochem. Z. 269, 92 (1934)
16. Nefflen, R. W. und Szakall, A. : Biochem. Z. 269, 80 (1934)
17. Cremer, K. : Z. exp. Med. 97, 703 (1936)
18. Werle, E. : Biochem. Z. 269, 415 (1934)
19. Werle, E. : Klin. Wschr. 24, 848 (1936)
20. Werle, E., Götze, W. und Keppler, A. : Biochem. Z. 289, 217 (1937)
21. Werle, E. und Berek, U. : Biochem. Z. 320, 136 (1950)
22. Werle, E. : Arch. int. pharmacodyn. XCII, Nr. 3-4 (1953)
23. Werle, E., Kehl R. und Koebke, K. : Biochem. Z. 321, 213 (1950)
24. Effkemann, G. und Werle, E. : Arch. Gynäk. 171, 1 (1941)
25. Werle, E. und Grunz, M. : Biochem. Z. 301, 429 (1939)
26. Werle, E. und Hambüchen, R. : Arch. exp. Path. und Pharm. 201, 311 (1943)
27. Frey, E. K., Kraut, H. und Werle, E. : Kallikrein. Ferd. Enke Verlag, Stuttgart 1950

28. Werle, E. und Kaufmann-Boetsch, B. : Naturw. 19, 559 (1959)

29. Werle, E. und Maier, L. : Biochem. Z. 323, 279 (1952)

30. Frey, E. K., Kraut, H. und Schultz, F. : Arch. exp. Path. und Pharm. 158, 334 (1930)

31. Kraut, H., Frey, E. K. und Werle, E. : Z. physiol. Chem. 189, 97 (1930)

32. Werle, E. : Biochem. Z. 290, 129 (1937)

33. Forell, M. M. : in Leistungen und Ergebnisse der neuzeitl. Chirurgie, Thieme Verlag, Stuttgart 1958

34. Forell, M. M. : in Schachter: Polypeptids which affect Smoth Muscles and Blood Vessels, Pergamon Press, London 1960

35. Werle, E. und Urhahn, K. : Biochem. Z. 304, 387 (1940)

36. Migay, Th. J. und Petroff, J. R. : Z. exp. Med. 36, 457 (1923)

37. Frey, E. K. und Werle, E. : Klin. Wschr. 12, 600 (1933)

38. Werle, E. und Eckey, F. : Biochem. Z. 269, 435 (1934)

39. Werle, E. : in Schachter: Polypeptids which affect Smoth Muscles and Blood Vessels, Pergamon Press, London 1960

40. Kraut, H., Frey, E. K. und Bauer, E. : Z. physiol. Chem. 175, 97 (1928)

41. Werle, E. und Roden, P. von: Biochem. Z. 286, 213 (1936)

42. Werle, E. und Roden, P. von: Biochem. Z. 301, 329 (1939)

43. Koranyi, A., Szennes, T. und Hatz, B. G. : Dtsch. Med. Wschr. I, 55 (1937)

44. Werle, E. und Hürter, J. : Biochem. Z. 285, 175 (1936)

45. Werle, E. : Biochem. Z. 273, 291 (1934)

46. Werle, E. : Biochem. Z. 287, 235 (1936)

47. Kraut, H., Frey, E. K. und Werle, E. : Z. physiol. Chem. 192, 1 (1930)

48. Bauer, E., Frey, E. K., Kraut, H., Schultz, F. und Werle, E. : Naturw. 17, 672 (1930)

49. Kraut, H., Frey, E. K. und Werle, E. : Z. physiol. Chem. 222, 73 (1933)

50. Werle, E., Forell, M. M. und Maier, L. : Naturw. 24, 627 (1953)

51. Werle, E., Forell, M. M. und Maier, L. : Arch. exp. Path. u. Pharm. 225, 369 (1955)

52. Forell, M. M. : Gastroenterologia, 84, 225 (1955)

53. Weese, H. : Arch. exp. Path. und Pharm. 173, 36 (1933)

54. Anson, M. L. : J. gen. Physiol. 22, 79 (1938)

55. Rein, H. und Schneider, D. : Klin. Wschr. 24, 870 (1934)

56. Elliot, A. H. und Nuzum, F. R. : Endocrin. 17, 125 (1936)

57. Werle, E. und Korsten, A. : Z. exp. Med. 103, 153 (1938)

58. Koranyi, A. und Szennes, T. : Z. exp. Med. 111, 378 (1942)

59. Forell, M. M. : Schweizer. med. Wschr. 87, 828 (1957)

60. Antognetti, P. F. und Pavacci, L. : Archivo "E Maragiano" di Pathologia e clinica 3/5, 1215 (1948)

61. Webster, Me., Clark, Wr. : Amer. J. Physiol. 197, 406 (1959)

62. Rehn, J. : Langenbecks Arch. u. D. Z. f. Chir. 292, 85 (1959)

63. Perryman, R. G. und Hoerr, S. O. : Amer. J. of Surg. 88, 417 (1954)

64. Forell, M. M., Genewein, R. und Werle, E. : Z. exp. Med. 125, 532 (1955)

65. Werle, E., Tauber, K., Hartenbach, W. und Forell, M. M. : Münch. med. Wschr. 100, 1265 (1958)

66. Keith, L. M. : A. M. A. Arch. of Surgery 77, 416 (1958)

67. Bernard, A., Delattre, A. et Lamelin, P. : Arch. Mal. Digestif. T. 47, 507 (1958)

68. Beck, A. : Inaug. Dissert. München 1961

69. Nickel, R., Schummer, A. und Seiferle, E. : Anatomie der Haustiere, Paul Parey-Verlag Berlin, Hamburg 1960

70. Bücherl, E. und Schwab, M. : Klin. Wschr. 29, 731 (1951)

71. Palmer, E., Kemp, I., Cartwright, G. E. and Wintrobe, M. M. : Blood 6, 3 (1951)

72. Focke, W. : Zbl. Chir. 79, 965 (1954)

73. Flimm, W. : Zbl. Chir. 72, 298 (1947)

74. Streicher, H. J. : in Ergebnisse der Chirurgie und Orthopädie, Springer-Verlag 1959

75. Rein, H. : Nordwestdtsch. Ges. inn. Med. Göttingen 1949. ref. : Streicher, H. J. (74)

76. Meesmann, W. und Schmier, J. : Pflügers Arch. ges. Physiol. 263, 293 (1956)

77. Schmier, S. : Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 13, 396 (1957), ref. : Streicher, H. J. (74)

78. Forell, M. M. : Habilitationsschrift, München 1954

79. Rein, H. und Schneider, M. : Physiologie des Menschen. Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1956

80. Ellenberger, Baum: Vergleichende Anatomie der Haustiere, Springer-Verlag Berlin 1943

81. Markowitz, J. : Textbook of Experimental Surgery, William Wood a. Company, Baltimore 1937

82. Boguth, W. : Naturw. 40, 22 (1953)

83. Gajsinikaja, O. M., Lvova, V. V. und Uspenskaja, V. D. : Biochimija 19, 319 (1954) ref. : Ges. Physiol. 175, 128 (1955)

84. Olechnowitz, A. F. und Kuwert, E. : Z. physiol. Chem. 315, 171 (1959)

85. Lehnartz, E. : Chemische Physiologie, Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1959

86. Hartmann, F. : Verhandl. deut. Ges. inn. Med., Wiesbaden 1958

87. Hartmann, F. : Clinica chimica Acta 4, 134 (1959)

Herrn Professor Dr. R. ZENKER, dem Direktor der Klinik, möchte ich herzlich danken für das wohlwollende Interesse an meinen Studien.

Aufrichtigen Dank schulde ich auch Herrn Professor Dr. Dr. E. WERLE für die Überlassung eines Arbeitsplatzes im wissenschaftlichen Labor der Chirurgischen Klinik, für die Überlassung des Themas der Arbeit sowie für die Übernahme des Referates.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. G. KALIAMPETSOS für die Leitung der experimentellen Operationen und für die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung.

Herzlichen Dank möchte ich nicht zuletzt auch Fräulein Dr. R. VOGEL sagen für die liebenswürdige Anleitung bei den Experimenten und für ihre guten Ratschläge bei der Auswertung der Untersuchungen.

LEBENSLAUF

Am 19. Februar 1936 wurde ich als Sohn des landwirtschaftlichen Administrators Rudolf Lohmann und seiner Ehefrau Anna Lohmann, geb. Neumann, in Stettin geboren.

Von 1942 bis 1945 besuchte ich die Volksschule in Schminz in Pommern und nach unserer Flucht aus der Heimat von 1945 bis 1947 die Volksschulen in Solingen-Landwehr und Solingen-Wiescheid. Bis 1949 war ich Schüler des naturwissenschaftlichen Gymnasiums in Opladen. Darauf wechselte ich zum humanistischen Gymnasium in Neuss am Rhein und legte dort am 2. März 1956 die Reifeprüfung ab.

Nach Abschluss der Schulzeit begann ich mein Medizinstudium an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg im Breisgau. Dort bestand ich am 31. Juli 1958 die ärztliche Vorprüfung. Das klinische Studium verbrachte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München und bestand dort am 20. 12. 1961 das medizinische Staatsexamen.